

Kinetische Untersuchungen
der Oxidation von
Aminochinolinderivaten

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
GABRIELE SCHLERF
aus Forchheim / Ofr.

Berlin 1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Kinetische Untersuchungen
der Oxidation von
Aminochinolinderivaten

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereiches Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
GABRIELE SCHLERF
aus Forchheim / Ofr.

Berlin 1983

Königliche Universität
der Medizin von
Anatomischen Lehrstuhl

ANATOMISCHES INSTITUT
der Universität der Medizin
des Königs von Preussen
in Berlin

Gegeben von
CARL SCHULZ
am 28.02.1983

1. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel
2. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.1983

**Meinem Mann
und meinen Eltern**

Die vorliegende Arbeit wurde von April 1978 bis Dezember 1982 am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. P. Nickel durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. Nickel, der die Anregung zu dieser Arbeit gegeben hat, danke ich recht herzlich für seine stete Gesprächsbereitschaft und fördernde Unterstützung und vor allem für die Überlassung der von Ihm erstellten Rechenprogramme.

The following table shows the results of the
analysis of the data for the year 1960.
The results are given in the following table.

The following table shows the results of the
analysis of the data for the year 1960.
The results are given in the following table.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
1.1.	Bedeutung der Malaria	1
2.	Chinonbildung aus Aminochinolinen	9
2.1.	Die Schönhöfer'sche Chinonhypothese	9
2.2.	Chinone aus 8-Aminochinolinen	11
2.3.	Chinone aus 6-Aminochinolinen	14
2.3.1.	Analogie der 6-Aminochinoline zu den 8-Aminochinolinen	14
2.3.2.	Spekulation zum Wirkungsmechanismus der 6- und 8-Aminochinoline	18
3.	Problemstellung und Zielsetzung	21
3.1.	Arbeitshypothese	21
3.2.	Zielsetzung	21
3.3.	Vorarbeiten	23
3.3.1.	Ergebnisse bisheriger Untersuchungen	23
3.3.2.	Versuchsdurchführung bei früheren Untersuchungen	23
3.3.3.	Kritik an den bisher durchgeführten Versuchen	25
4.	Planung der eigenen Versuchsdurchführung	29
4.1.	Beobachtungen aus Vorversuchen	29
4.2.	Versuchsbedingungen für eine quantitative Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit	31
5.	Instrumentelle Ausrüstung	33
5.1.	Ausgangspunkt	33
5.1.1.	Potentiograph Metrohm E 536	34
5.2.	Titroprocessor E636 mit Titrierstand E638	36
5.3.	Einsatz des Rechners HP 9845 A	39
5.3.1.	Pläne zu einem verbesserten Versuchsaufbau	39
5.3.2.	Begriffserklärung	40
5.3.2.1.	Datendarstellung	40

5.3.2.2.	Datenübertragung	42
5.3.2.3.	Programmiersprache	43
5.3.2.4.	Periphere Geräte	43
5.3.3.	Der Rechner HP 9845 A	44
5.3.4.	Installierung der Verbindungen zwischen dem Rechner und den pH-Metern	45
5.3.5.	Der Multi-Dosimat 655 von Metrohm	51
5.3.5.1.	Funktionen der Bürette Multi-Dosimat 655	51
5.3.5.2.	Steuerung des Multi-Dosimat 655 durch den Rechner	55
6.	Beschreibung der Versuche	61
6.1.	Apparativer Aufbau	61
6.2.	Praktische Durchführung	65
6.2.1.	Vorbereitung der zu untersuchenden Aminochinoline	65
6.2.1.1.	Kapazitätsbestimmung der Ionenaustauscher	66
6.2.1.2.	Regenerierbarkeit des Anionenaustauschers	67
6.2.1.3.	Konzentration der Untersuchungslösung	68
6.2.2.	Herstellung einer carbonatfreien KOH	71
6.2.2.2.	Herstellung der KOH	71
6.2.2.2.	Vorbereiten der Austauschersäule	72
6.2.2.4.	Einstellung des Faktors	75
6.2.3.	Begasung mit Stickstoff	76
6.2.4.	Thermostatisierung	76
6.2.5.	Eichung der Glaselektrode	77
6.2.5.1.	Durchführung der Eichung	78
6.3.	Versuchsdurchführung	82
6.3.1.	Dokumentation der Versuchsbedingungen	82
6.3.2.	Vorbereitung der Untersuchungslösung	83
6.3.3.	Erstellung des Analysenprotokolls mit dem HP 9845 A und Durchführung der Titrationen	84
6.3.3.1.	Ausdruck eines Versuchsprotokolls	88
7.	Auswertung der Versuche	89

7.1.	Programmteil pK_a -Bestimmung	89
7.1.1.	Berechnung der genauen Substanzeinwaage	89
7.1.2.	Bestimmung der pK_a -Werte mehrwertiger Säuren und Basen	92
7.2.	Programmteil Oxidation	100
7.2.1.	Überlegungen zur quantitativen Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit	100
7.2.2.	Berechnung des oxidierten Anteils	105
7.2.3.	Durchführung der Oxidationsversuche	109
7.2.4.	pH-Drift während der Oxidation	111
7.2.5.	Anmerkung zur experimentellen Durchführung	112
7.2.6.	Berechnung der Oxidationsgeschwindigkeit	116
7.2.6.1.	Allgemeine Berechnung der Reaktionsgeschwindig- keitskonstanten	117
7.2.6.2.	Entwicklung der Gleichung zur Berechnung der Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten	120
7.2.7.	Protokoll zur Auswertung eines Oxidationsversuches	123
8.	Diskussion der Versuchsergebnisse	142
9.	Zusammenfassung	148
10.	Abkürzungen und Fachausdrücke	149
11.	Literaturverzeichnis	151
12.	Lebenslauf	

1. **Einleitung**

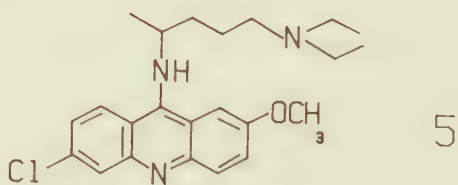
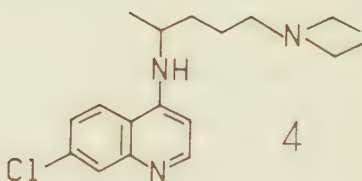
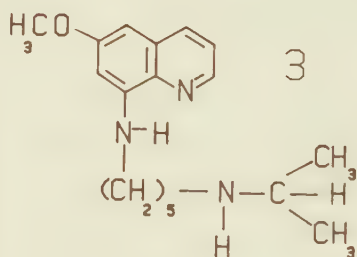
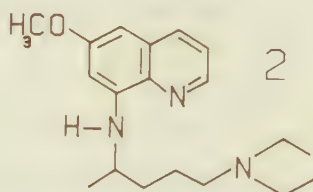
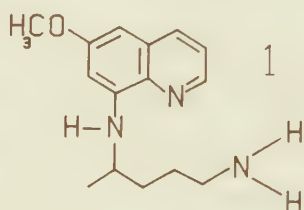
1.1. **Bedeutung der Malaria**

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1969⁶⁵⁾ sind circa 200 Millionen Menschen an Malaria erkrankt. Die Anzahl der durch Malaria verursachten Todesfälle pro Jahr wird auf 2 Millionen geschätzt. Damit gehört diese durch Protozoen der Gattung Plasmodium hervorgerufene Infektionskrankheit zu den gefährlichsten und am weitesten verbreiteten Tropenkrankheiten unserer Zeit.

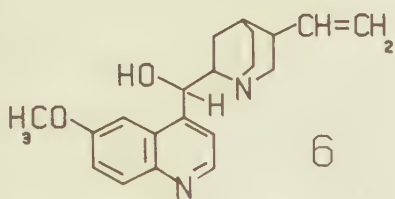
Schon 1957 legte die WHO einen ehrgeizigen Plan vor, nach dem die Malaria weltweit ausgerottet werden sollte. Nach anfänglichen Erfolgen gab es allerdings einen Rückschlag, wie die obengenannten Zahlen deutlich zeigen. Die starke Zunahme der Malaria-erkrankungen ist unter anderem auf das Auftreten von therapieresistenten Plasmodienstämmen zurückzuführen.

Bedingt durch den Entwicklungszyklus der Plasmodien gibt es verschiedene Möglichkeiten den Lebenszyklus der Malaria-Parasiten zu unterbrechen oder zu stören. Einmal kann der Angriff beim Endwirt, also der Anopheles-Mücke erfolgen. Dies geschieht auch mit einigem Erfolg z.B. durch Insektenvertilgungsmittel, die allerdings nicht bedenkenlos in unbegrenztem Maße angewendet werden können. Zum zweiten gibt es die Möglichkeit des Eingriffs beim Menschen, dem Zwischenwirt, durch Chemotherapeutika. Von den bisher bekannten und am Menschen erfolgreich eingesetzten Arzneistoffen werden inzwischen immer mehr Resistenzfälle der Plasmodien bekannt.

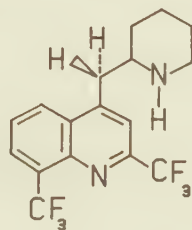




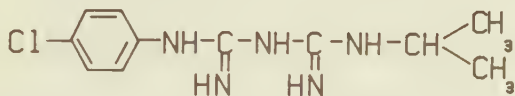
Formelschema 1¹⁵⁾



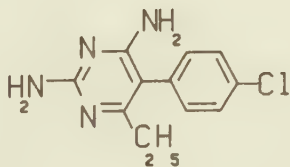
6



7

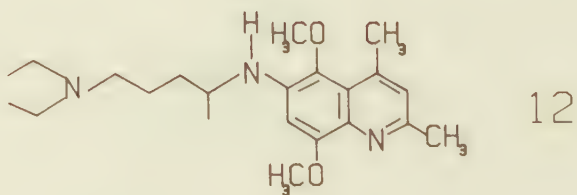
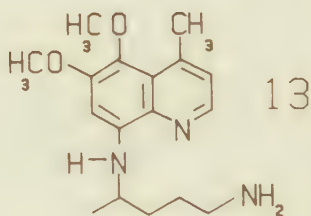
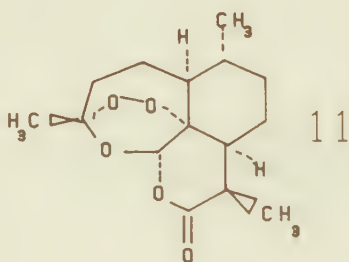
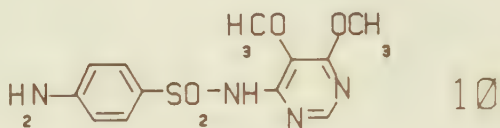


8



9

Formelschema 1¹⁵⁾



Formelschema 1¹⁵⁾

Tab.1 Wirkungsspektrum von Malariamitteln:

Wirkstoff	1. Gewebschizontozid kausal- rezidiv- prophy- verhütend laktisch	2. Blutschizontozid	3. Gametozid	4. Sporontozid
Chinin 6		+	(+)	
8-Aminochinolin Primaquin 1	+	(+)	+	+
4-Aminochinolin Resochin 4		+		
9-Aminoacridin Atebrin 5		+		
Sulfonamide Fansil 10	+	(+)		+
Proguanil 8	+	(+)		+
Pyrimethamin 9	+	(+)		+
Mefloquin 7		+		
Qinghaosu 11		+		

Wirkungen von Malariamitteln

- | | |
|------------------------------|--|
| 1. <u>Gewebeschizontozid</u> | hemmt die Entwicklung der extra-erythrozytären Formen |
| kausalprophylaktisch | hemmt die frühen Entwicklungsstadien der Parasiten im Lebergewebe (prä-erythrozytäre Phase), bevor Parasiten im Blut auftauchen. |
| rezidivverhütend | wirkt auf die Parasiten, die nach Abklingen der klinischen Symptome einer Malaria im Lebergewebe überdauern (sekundäre Gewebsformen). |
| 2. <u>Blutschizontozid</u> | hemmt die Vermehrung der Parasiten in den Erythrozyten |
| akut supressiv | Wirkung beim akuten Malaria-Anfall. |
| klinisch prophylaktisch | verhindert einen Malaria-Anfall durch Hemmung der Vermehrung der Blutformen der Parasiten. |
| 3. <u>Gametoizid</u> | wirkt auf die Geschlechtsformen der Parasiten. Dadurch kann eine Übertragung der Parasiten vom Menschen auf die Mücke verhindert werden. |
| 4. <u>Sporontozid</u> | hemmt eine Entwicklung der Parasiten in der Mücke, sofern der Wirkstoff mit dem Blut von der Mücke aufgenommen wird ⁴⁶⁾ . |

Zur Beseitigung der persistierenden Gewebsformen der Malaria steht bis heute nur ein Arzneistoff, das 8-Aminochinolin Primaquin 1 zur Verfügung. Primaquin 1 ist zugleich auch gametozid wirksam⁵⁸⁾. Die gametozide Wirkung unterbricht die Infektionskette Mensch - Mücke. Die Wirkung gegen die Gewebsformen der Plasmodien bewirkt eine vollständige Eliminierung der Malariaparasiten aus dem menschlichen Organismus und verhindert somit die bei der Malariainfektion häufig beobachteten Rückfälle. Die Krankheit kann also mit Primaquin 1 radikal geheilt werden ("radical cure")⁵⁹⁾.

Nun sollte man annehmen, daß damit alle Probleme der Chemotherapie der Malaria gelöst sind. Leider liegen aber bei den 8-Aminochinolinen therapeutische und toxische Dosis zu eng beieinander (niedriger therapeutischer Index), so daß diese Arzneistoffe nur zur unbedingt notwendigen Radikalheilung der Malaria eingesetzt werden.

Eine aktuelle Entwicklung auf dem Gebiet der Malariatherapie zeichnet sich durch eine neue Substanzklasse ab. In einem WHO-Bericht⁶⁷⁾ von 1981 wird Qinghaosu 11, ein von chinesischen Wissenschaftlern entdecktes Sesquiterpenlacton beschrieben, das in einigen Eigenschaften dem Chloroquin 4 überlegen zu sein scheint. Wie Chloroquin 4 wirkt diese Substanz allerdings nur gegen Blutschizonten.

Die heutige Situation scheint hoffnungslos und wenig erfolgversprechend zu sein und macht die Suche nach neuen antimalariawirk-

samen Substanzen zu einer aktuellen und zwingend notwendigen Aufgabe.

Zwei Anforderungen an ein neu zu entwickelndes Malariamittel sind zu stellen:

- A) Eine Wirksamkeit gegen chloroquinresistente Plasmodienstämme.
- B) Eine Wirksamkeit gegen sekundäre Gewebsformen (radical cure).

Beide Forderungen erfüllen die 6-Aminochinoline, deren Wirksamkeit gegen Plasmodien von SCHÖNHÖFER⁵⁷⁾ und SCHULEMANN⁵⁷⁾ entdeckt wurde und von denen im Arbeitskreis NICKEL eine Vielzahl synthetisiert wurde. Vertreter aus dieser Stoffklasse sind, wie oben erwähnt, wirksam gegen chloroquin-resistente Plasmodienstämme und vor allem gegen die Gewebsformen der Plasmodien. Die Toxizität aller bisher getesteten Substanzen dieser Stoffklasse ist jedoch so hoch, daß ein klinischer Test am Menschen nicht möglich ist.

Für die Synthese neuer Derivate mit einem günstigeren therapeutischen Index scheint es daher angebracht, weitere Hinweise über die Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erhalten. In Berlin befaßte sich FISCHER²⁰⁾ im Arbeitskreis NICKEL mit der polarographischen Untersuchung von 6-Aminochinolinen. Bereits in Erlangen wurden von NICKEL orientierende Versuche zur Kinetik der Chinonbildung durchgeführt, die allerdings keine quantitativen Aussagen zuließen. Quantitative Struktur-Wirkungs-Analysen sollten jedoch Ergebnisse liefern, die hoffen lassen, daß Derivate mit günstigeren Eigenschaften gefunden werden können.

2. Chinonbildung aus Aminochinolinen

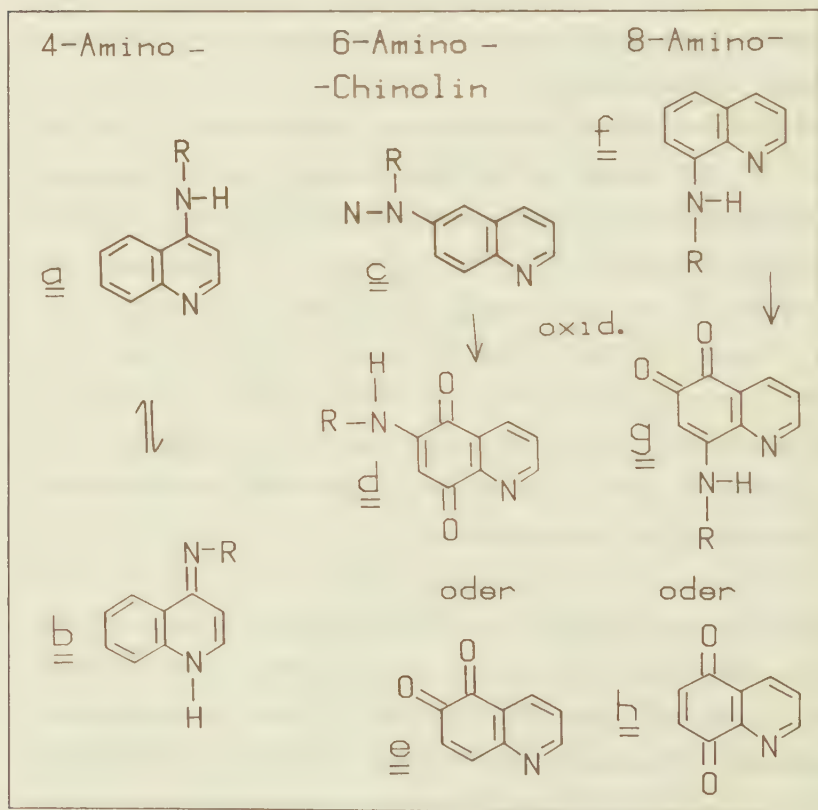
2.1. Die Schönhöfer'sche Chinonhypothese

SCHÖNHÖFER stellte 1942 die Hypothese⁵⁶⁾ auf, daß nur solche Chinolinderivate eine Wirkung gegen Malariaparasiten haben, die "im Organismus unter den vielfältigen Umsetzungsmöglichkeiten biologischer Art dadurch leicht in Reaktion treten können, daß sie, vielleicht nur vorübergehend, in Verbindungen mit chinoider Struktur umwandelbar sind."

Zu diesem Schluß kam SCHÖNHÖFER nach der Beobachtung, daß nur 4-, 6- und 8-Aminochinoline eine Wirkung gegen Plasmodium cathemerium, einen Malariaerreger beim Kanarienvogel, zeigten. SCHÖNHÖFER vermutete, daß sich eventuell unter Beteiligung des Ringstickstoffes und der Aminogruppe in 8- bzw. 6- Stellung o- bzw. p- Chinonimine bilden können. Vernünftige Strukturformeln sind hierfür nicht konstruierbar. Von den tautomeren Formen der 4-Aminochinoline hat **b** nur auf Grund der Schreibweise eine Ähnlichkeit mit p-Chinonen. In seinem chemischen Verhalten ähnelt es in keinsten Weise einem Chinon.

Obwohl die Spekulationen von SCHÖNHÖFER über die mögliche Struktur der postulierten Chinone nicht zutreffen, wurde der oben zitierte Kernsatz seiner Hypothese für 6- und 8-Aminochinoline bestätigt. Für Chloroquin **4** trifft diese Hypothese von SCHÖNHÖFER sicher nicht zu, denn hier ist das unveränderte Molekül die Wirkform⁸⁾.

Die 6- und 8-Aminochinoline können eine chinolide Struktur erst nach einer Oxidation erreichen. Die Klärung, in wie weit diese Vorstellung dem in vivo ablaufenden Metabolismus entspricht, war und ist eine interessante Aufgabe, mit der sich verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigt. Auch im Arbeitskreis NICKEL wurden eine Reihe von Arbeiten synthetischer und analytischer Art im Rahmen dieses Themenkreises durchgeführt.

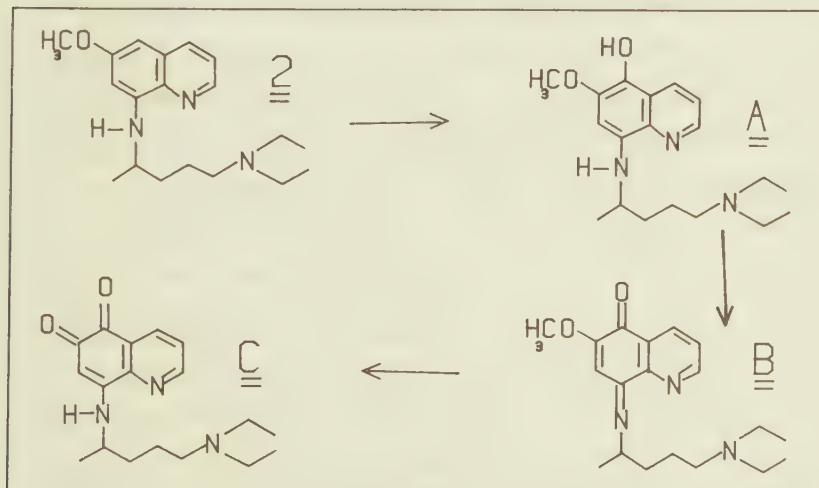


Formelschema 2

2.2. Chinone aus 8-Aminoquinolinen

Das 8-Aminoquinolin Plasmochin **2**, das in vivo wirksam ist, zeigt im in vitro Versuch keinerlei Wirksamkeit gegen Plasmodien. Dies konnte JOSEPHSON²¹⁾ zeigen. Das würde bedeuten, daß Plasmochin **2** eine Art prodrug darstellt, aus dem erst durch Metabolisierung die Wirkform entsteht.

Erste Hinweise auf zwei Metaboliten von Plasmochin **2** erhielten BROODIE und UDENFRIEND⁶⁾ bei Untersuchungen von Urin und Plasma von mit Plasmochin **2** behandelten Menschen und Hunden. Sie schrieben diesen Metaboliten die Strukturen eines in 5-Stellung hydroxylierten Plasmochins **A** und eines Chinonimins **B** zu. (Formelschema 3)



Formelschema 3

Der Nachweis eines 5,6-Chinolindions **C** im Urin von mit Plasmochin **2** behandelten Hühnchen gelang JOSEPHSON³³⁾, der sein Produkt mit einer durch Ultraviolettbestrahlung von Plasmochin **2** erhaltenen Substanz verglich³⁴⁾.

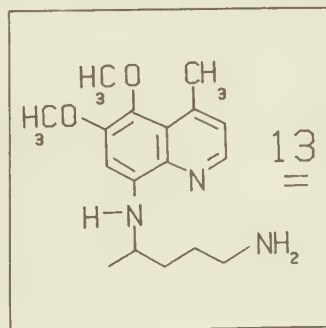
C.C.SMITH⁶¹⁾ markierte die 6-Methoxygruppe im Pentaquin **3** und stellte fest, daß bei Versuchen am Affen sehr rasch eine Entmethylierung abläuft. Er leitete daraus ein Schema für den Metabolismus der 8-Aminochinoline ab, das auch von TARLOV⁶³⁾ bestätigt wurde. Zuerst wird demnach die 6-Methoxygruppe demethyliert, dann wird in 5-Stellung hydroxyliert. Das entstandene 5,6-Dihydroxyprodukt soll leicht in das 5,6-Chinolindion übergehen. Den letzten Schritt zur Bildung des Chinons konnten DRAKE und PRATT¹³⁾ beweisen. Sie behandelten das 5,6-Dihydroxyderivat mit Sauerstoff in alkalischer Lösung und erhielten das 5,6-Chinolindion. GREENBERG und Mitarbeiter²¹⁾, die schon die Unwirksamkeit von Plasmochin **2** in vitro festgestellt hatten, konnten die Wirksamkeit der 6-Hydroxy- und 5,6-Dihydroxyderivate gegen Plasmodium gallinaceum im in vitro Versuch beobachten. Die gleichen Derivate zeigten allerdings in vivo nur eine schwache Aktivität. Eine Parallele zwischen der Wirkung gegen Plasmodien und der Toxizität sahen BROODIE und UDENFRIEND⁶⁾, da mit einer erwünschten Wirkungssteigerung sehr häufig auch eine unerwünschte Erhöhung der Toxizität einherging. Für die 8-Aminochinoline stellten ALVING²⁾ et al. einige Argumente zusammen, die einmal für die Schönhöfer-Hypothese und zum anderen auch für die Vorstellung BROODIE'S über Wirkung und Toxizität sprechen.

Darin heißt es:

1. Der Plasmaspiegel an unverändertem 8-Aminochinolin steht **nicht** in Korrelation mit der Antimalariawirksamkeit.
2. Die kausalprophylaktische Wirkung ist dann am größten, wenn das 8-Aminochinolin **zwölf Stunden** vor der Infektion appliziert wird. Die maximale Plasmakonzentration ist jedoch bereits **4 bis 6 Stunden nach** der Applikation vorhanden.
3. Eine Hämolyse in empfindlichen Organismen beginnt erst **nach einer Latenzzeit von 24 oder mehr Stunden nach** der Applikation.
4. Der oder die Metabolite, die von JOSEPHSON und Mitarbeitern aus mit Plasmochin **2** behandelten Hühnchen gewonnen wurden, weisen verglichen mit Plasmochin **2** eine **16 fache Aktivität** gegen Malariaparasiten und bei der Methämoglobinbildung **in vitro** auf."

COATNEY¹⁰⁾ fand, daß 5-Chlor- oder 5-Methyl substituierte 8-Amino-6-methoxy-chinoline zwar besser verträglich, gleichzeitig aber gegen *P. gallinaceum* weniger wirksam waren als die unsubstituierten Verbindungen. Daraus kann man folgern, daß ein Substituent in 5-Stellung, der die Chinonbildung entweder verhindert oder erschwert, eine Abschwächung der Wirksamkeit bewirkt⁵⁶⁾. Dagegen sprechen Ergebnisse von L.H.SCHMIDT⁵⁹⁾ aus Versuchen am Rhesusaffen, die mit Sporozoiten von *P.cynomolgi* infiziert waren.

Dabei war ein 5-Fluor-Primaquin doppelt so wirksam wie Primaquin **1**. Ein 5-Methoxy-4-methyl-primaquin **13** war dagegen 4 Mal so wirksam wie Primaquin **1**. **13** entsprach somit den Erwartungen, die man auf Grund der Chinonhypothese in seine Wirksamkeit gesetzt hatte.

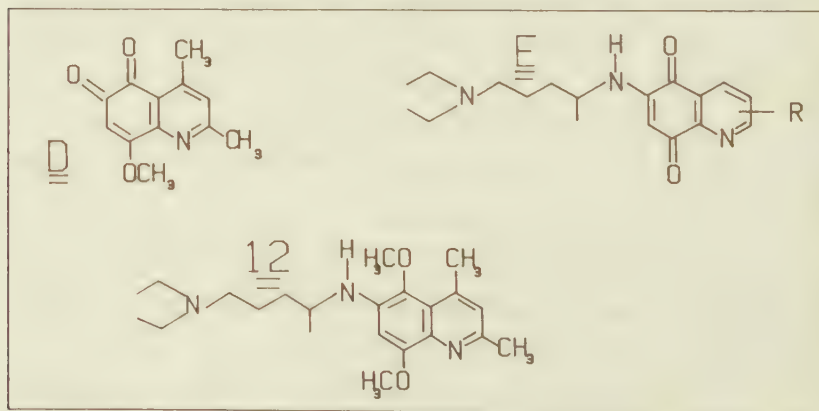


2.3. Chinone aus 6-Aminochinolinen

2.3.1. Analogie der 6-Aminochinoline zu den 8-Aminochinolinen

1969 postulierten ELSLAGER¹⁷⁾ und NICKEL⁴⁷⁾ als Wirkformen der 6-Aminochinoline basisch alkylierte 6-Amino-5,8-chinolindione. Die Synthese eines solchen Chinons **E** wurde bereits 1957 von PRATT⁵¹⁾ beschrieben. Angaben über eine biologische Wirkung wurden von PRATT nicht gemacht.

Das 6-Aminochinolin **12** läßt sich mit Trikaliumhexacyanoferrat(III) glatt zum 5,6-Chinolindion **D** oxidieren⁴⁸⁾. PAULUS⁴⁹⁾ konnte dieses Chinon **D** auch im Urin und in den Exkrementen von Mäusen nachweisen, denen **12** verabreicht worden war. Der Nachweis erfolgte dünnschichtchromatographisch und durch Umsetzung mit o-Phenylen-diamin zum Phenazinderivat. Allerdings entstand **D** auch nach Inkubation von **12** in Mäuseharn.



Formelschema 4

Nach längerem Stehen wässriger Lösungen von **12** konnte FISCHER²⁰⁾ ebenfalls das Chinon **D** nachweisen. Es ist daher anzunehmen, daß das Chinon **D** aus **12** bereits im wässrigen Milieu durch Einwirkung von Luftsauerstoff entsteht. Diese außerordentlich hohe Empfindlichkeit von **12** gegen Luftsauerstoff wurde auch schon von MÜNCH⁴⁵⁾ beobachtet.

Zur Erhärtung der Schönhöfer'schen Chinonhypothese synthetisierte HÖLZL^{11,30)} 6-Aminochinoline, die in 5- und 8-Stellung Substituenten tragen, welche eine Oxidation zu para- oder und ortho-Chinon erschweren oder verhindern sollen. Es wurde das Molekül 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,4-dimethylchinolin variiert, indem eine Methoxygruppe durch H, CH₃ oder Cl oder beide Methoxygruppen durch H ersetzt wurden. Tatsächlich ergaben Tests gegen *P. vinckei* in der Maus, daß eine Erschwerung oder Verhinderung der Chinonbildung zu einer Wirkungsabschwächung oder sogar zu einem totalen Wirkungsverlust führten. Dieses Ergebnis lieferte in schöner Übereinstimmung mit der Chinonhypothese ein weiteres Mosaiksteinchen zur Klärung einer Struktur-Wirkungs-Beziehung in der Reihe der Aminochinoline. PAULUS⁴⁹⁾ verknüpfte diese Erfahrung von HÖLZL mit den Ergebnissen aus Blutspiegelkurven von wirksamen und unwirksamen Aminochinolen und folgerte daraus:

- "1. Die Malariawirksamkeit ist mit der Bildung eines 5,6-Chinolinchinons, bzw. einer 5,6-chinoiden Struktur verknüpft.
2. Eine Verhinderung einer Oxidation in 8-Stellung zur Bildung einer 5,8-chinoiden Struktur bedeutet Unwirksamkeit trotz möglicher Bildung eines ortho-Chinons.

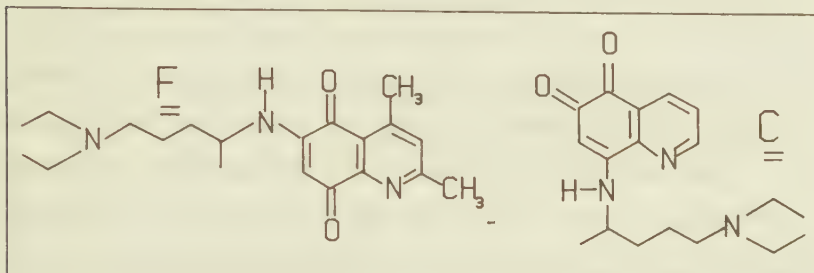
3. Rasches Absinken des Blutspiegelwertes ist an die Bildung eines ortho-Chinons gebunden.
4. Wenn sowohl die Bildung einer 5,6-chinoiden als auch einer 5,8-chinoiden Struktur möglich ist, muß das Molekül wirksam sein, sofern die 7-Stellung nicht substituiert ist."

SEIDEL⁶⁰⁾ stellte aus 6-Aminochinolinen am 6-N acetylierte Verbindungen her, die völlig unwirksam waren. Dagegen sind am 6-N ethylierte Substanzen nach SEIDEL und LISSON³⁷⁾ malariaaktiv, ein Befund der scheinbar gegen die Chinonhypothese spricht.

Eine Methoxygruppe in 5-Stellung bei den 8-Aminochinolinen erhöht, wie schon erwähnt⁵⁶⁾, deren Wirksamkeit gegen Plasmodien. Die Einführung einer weiteren Methoxygruppe in 7-Stellung der 6-Amino- und auch der 8-Aminochinoline führt dagegen zu einem Verlust der Wirksamkeit, obwohl die Bildung einer chinoiden Struktur denkbar ist. Eine freie 7-Stellung scheint eine Voraussetzung für eine Aktivität gegen Plasmodien, nicht nur für die 8-Aminochinoline sondern ganz analog auch für die 6-Aminochinoline zu sein⁵⁶⁾. BARNICKEL⁴⁾ und PAULUS⁴⁹⁾ synthetisierten 7-Chlor, bzw. 7-Brom-derivate der 6-Aminochinoline. Beide Verbindungen waren wirkungslos gegen *P. vinckei*, aber toxisch.

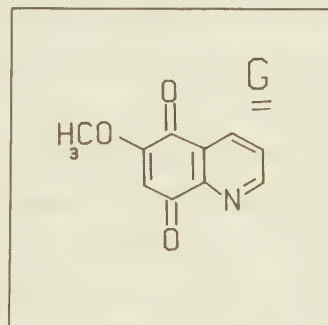
In Erlangen testete FINK^{11,19)} in vivo und in vitro Aktivitäten einiger Chinone von 12 und von Primaquine 1. STEUDING⁶²⁾ resümierte aus diesen Ergebnissen:

1. Die nicht basisch alkylierten 5,6-, 5,8- und 7,8-Chinolindione und das 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon sind in vitro deutlich aktiver^{7,71)} als die basisch alkylierten Chinolindione **F** und **C**.



2. In vitro sind die Chinonderivate wesentlich aktiver als in vivo. Dies könnte auf ungünstige Resorptions- und Verteilungsverhältnisse⁶⁹⁾ und auf eine mögliche Eiweißbindung⁵⁵⁾ zurückzuführen sein. Eine Ausnahme bildet das aus Plasmochin **2** entstandene basisch alkylierte 5,6-Chinolindion **C**, welches eine gute in vivo-Wirksamkeit zeigt⁶²⁾.

3. Die stärkste in vitro Wirkung zeigt⁵¹⁾ neben dem 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon das 5,8-Chinolindion **G** mit 0,003 mg/kg.



4. Die parallel geprüften 6- und 8-Aminochinolone, **12** und **1**, zeigen in vitro ebenfalls Wirksamkeit.

Dies ist wohl zum Teil auf die Versuchsanordnung zurückzuführen, bei der den Versuchstieren mit der Inkubationslösung auch intaktes Aminochinolin injiziert wird. Es könnte während der Inkubation jedoch schon eine teilweise oxidative Umwandlung zu den Chinolindionen stattfinden.

5. Die untersuchten Chinolindione erwiesen sich vergleichbar toxisch. Die therapeutischen Indices liegen um 1. Auch hier bildet das Chinolindion C eine Ausnahme, mit dem TI-Wert 30.

Die zitierten in vitro Versuche wurden nach einem von FINK und KRETSCHMAR¹⁸⁾ beschriebenen Verfahren durchgeführt. Danach wird mit *P. vinckei* infizierten Mäusen Blut entnommen. Das Blut wird mit dem Wirkstoff einige Stunden inkubiert und anschließend gesunden Tieren injiziert. Wird bei diesen Versuchstieren keine Infektion beobachtet, spricht man von einer in vitro Aktivität. In den letzten Jahren ist vor allem im Rahmen immunologischer Untersuchungen eine kontinuierliche in vitro Züchtung von Plasmodien gelungen, so daß heute auch echte in vitro Versuche an Plasmodien möglich sind⁶⁶⁾.

2.3.2. Spekulation zum Wirkungsmechanismus der

6- und 8-Aminochinoline

Trifft die Hypothese zu, daß o- bzw. p-Chinone vom Typ D und E, die für die Malaria-wirksamkeit verantwortlichen Verbindungen von 6- und 8-Aminochinolinen sind, dann wäre zu erwarten, daß grundsätzlich Chinolinderivate aus denen diese Chinone entstehen können, eine Wirksamkeit gegen Plasmodien zeigen. Um dies zu überprüfen, synthetisierte WOLFF⁶⁹⁾ eine Reihe von 5-Aminochinolinen, die sich ebenfalls leicht zu Chinolin-5,6-dionen oxidieren lassen. Überraschenderweise waren diese 5-Aminochinoline gegen *P. vinckei* unwirksam. Die Entstehung von Chinonen konnte dagegen in vivo und in vitro nachgewiesen werden. Eine Untersuchung der

Pharmakokinetik könnte zur Klärung dieses Widerspruches beitragen. Die Entstehungsgeschwindigkeit der Chinolinchinone könnte für die Wirksamkeit der applizierten Aminochinoline von ausschlaggebender Bedeutung sein. Für eine gute Wirksamkeit ist das Erreichen eines bestimmten Blutspiegels an Wirkform notwendig. Bei Stoffen, die erst durch Metabolisierung in ihre Wirkform überführt werden, wird die Metabolisierungsgeschwindigkeit einen erheblichen Einfluß auf den erreichbaren Blutspiegel haben. Eine zu langsame Metabolisierung könnte zur Folge haben, daß nie ein genügend hoher Blutspiegelwert erreicht wird. Eine schnelle Metabolisierung könnte kurzfristig zwar zu sehr hohen Blutspiegeln führen, die aber möglicherweise nicht lange genug aufrecht erhalten werden können. Nach dem in Tabelle 1 angegebenen Wirkungsspektrum einiger gegen Plasmodien wirksamer Substanzen ist anzunehmen, daß die Erreger nur in bestimmten Entwicklungsphasen zu beeinflussen sind. Dies würde erklären warum ein kurzfristig erreichter hoher Blutspiegelwert nicht für eine Therapie gegen Plasmodien ausreichend ist. Hinweise ob diese Spekulation zutrifft, sollten Ergebnisse über die Kinetik der Oxidation liefern können. Unser Ziel war es, die Vermutung zu bestätigen, daß nicht nur die Fähigkeit zur Bildung von Chinolinchinonen wichtig für eine Malariaaktivität ist, sondern daß eine mittlere Entstehungsgeschwindigkeit der Wirkform aus der applizierten Substanz von wesentlicher Bedeutung ist.

Da die Chinone sehr reaktionsfähige Substanzen sind, ist zu erwarten, daß sie mit vielen Zellbestandteilen reagieren können, so z.B. unspezifisch mit vielen Proteinen. Einen Hinweis auf eventuelle Reaktionen mit Proteinen kann die Untersuchung der Eiweißbindung

liefern. Erste orientierende Versuch zur Eiweißbindung von Amino-
chinolinen wurden im Arbeitskreis NICKEL bereits 1974 in Erlangen
durchgeführt. R.SCHLERF⁵⁵⁾ entwickelte im Rahmen seiner Doktor-
arbeit ein rechnergesteuertes Verfahren zur Bestimmung der Eiweiß-
bindung. Mit Hilfe dieses Verfahrens sollte es möglich sein, eine
Vielzahl von Aminochinolinen und Chinonen mit vernünftigem
Zeitaufwand zu untersuchen.

3. Problemstellung und Zielsetzung

3.1. Arbeitshypothesen

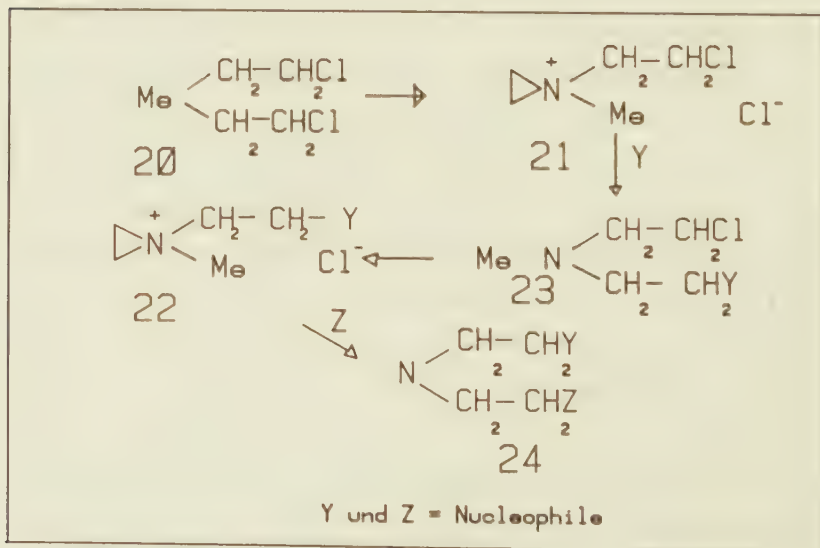
1. Die Entstehungsgeschwindigkeit von Chinonen aus 6- und 8-Aminochinolinen ist entscheidend für deren Wirksamkeit gegen Plasmodien.
2. 6- und 8-Aminochinolone sind prodrugs. Die eigentlichen Wirkformen sind die durch Oxidation entstehenden Chinolindione, wobei noch ungeklärt ist, ob die Oxidation enzymatisch oder anders abläuft.
3. Die Oxidation von 6- und 8-Aminochinolinen zu Chinolindionen verläuft im Reagenzglas glatt. Es wird vermutet, daß eine Parallelität zwischen der Geschwindigkeit der chemischen Oxidation und der Metabolisierungsgeschwindigkeit besteht. Trifft diese Vermutung zu, dann sollte die experimentell bestimmbare Oxidationsgeschwindigkeit einen Hinweis auf die biologische Aktivität liefern können.
4. Die Oxidationsgeschwindigkeit hängt entscheidend von der Basizität des Chinolinstickstoffes ab.

3.2. Zielsetzung

Die Tatsache, daß Zusammenhänge zwischen chemischer Reaktivität und biologischer Aktivität bei einer völlig anderen Stoffklasse festgestellt wurden, ließ hoffen, daß Ähnliches auch für die 6- und 8-Aminochinolone zutreffen könnte. So sind z.B. die alkylierenden

Cytostatika⁷⁰⁾ prodrugs **20** aus denen die Wirkform **21**, wie im Formelschema 5 gezeigt, erst gebildet wird. Entscheidend für die Entstehung des Aziridiums **21** ist die Basizität des Stickstoffes. Eine Feststellung, die ebenfalls für den Chinolinstickstoff bei den Aminochinolinen gelten könnte. Ermuntert durch eine mögliche Parallele zu diesem Reaktionsmechanismus, sollte ein Verfahren entwickelt werden, das eine möglichst genaue Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten bei der Oxidation von 6- und 8-Aminochinolin zu den entsprechenden Chinonen ermöglicht.

Ein Vergleich dieser Geschwindigkeitskonstanten mit der biologischen Wirksamkeit könnte zu wertvollen Anregungen für die Synthese weiterer Aminochinolinderivate mit günstigen therapeutischen Eigenschaften führen.



Formelschema 5 alkylierende Substanzen

3.3. Vorarbeiten

3.3.1. Ergebnisse bisheriger Untersuchungen

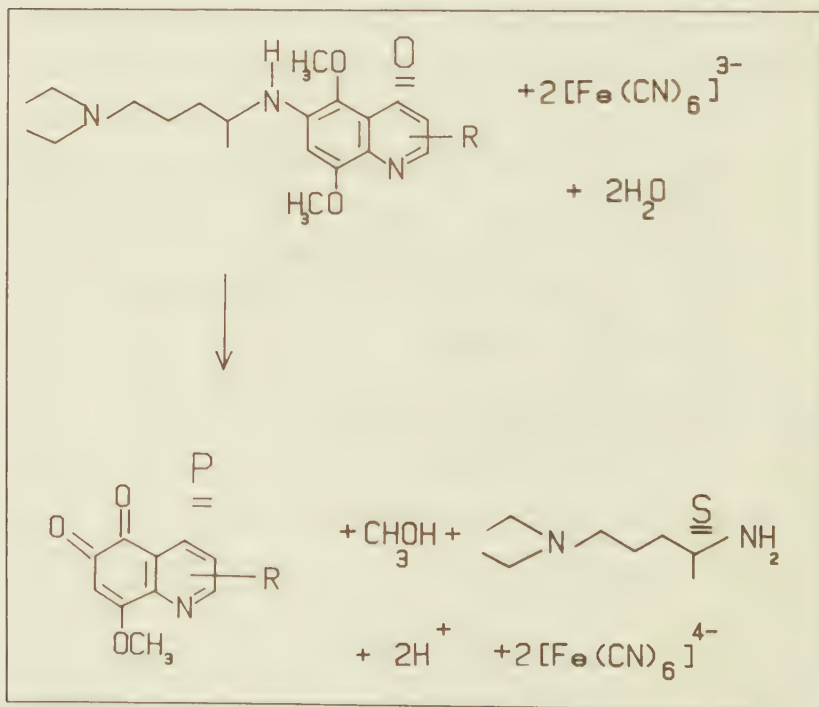
Erste Versuche zur Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit wurden bereits von WOLFF⁶⁹⁾ durchgeführt. Diese lieferten folgende Ergebnisse:

1. Im sauren Milieu ($\text{pH} < 3$) sind 6-Aminochinoline relativ beständig gegen Oxidationsreaktionen.
2. Im alkalischen Milieu ($\text{pH} > 7$) verläuft die Oxidation außerordentlich schnell.
3. Die Oxidationsgeschwindigkeit steigt mit dem pH-Wert kontinuierlich an.
4. Vergleicht man die Oxidationsgeschwindigkeit verschieden substituierte 6- und 8-Aminochinoline, die bei gleichem pH-Wert untersucht wurden, dann scheint ein Zusammenhang zwischen Oxidationsgeschwindigkeit und pK_a -Wert des Chinolinstickstoffes zu bestehen.

3.3.2. Versuchsdurchführung bei früheren Untersuchungen

Bei seinen Untersuchungen zur Oxidationsgeschwindigkeit von 6- und 8-Aminochinolinolinen setzte WOLFF⁶⁹⁾ Tetrakaliumhexacyanoferrat(III) als Oxidationsmittel ein. Dieses hat den Vorteil, daß am Redoxgleichgewicht zwischen der oxidierten und der reduzierten Form keine Protonen beteiligt sind. Nach dem Formelschema 6 entstehen bei der Oxidation pro Mol Chinon zwei Protonen, die zu einer

Verschiebung des pH-Wertes in der Untersuchungslosung zu niedrigeren Werten führen müssen. Die Oxidationsversuche wurden von WOLFF unter pH-stat Bedingungen durchgeführt, d.h. durch kontinuierliche Zugabe von KOH wurde der pH-Wert während der ganzen Reaktionszeit konstant gehalten. In einer graphischen Darstellung wurde der KOH-Verbrauch gegen die Reaktionszeit aufgetragen. WOLFF leitete aus den pH-stat-Versuchen quantitative Aussagen über die Oxidationsgeschwindigkeit ab. Diese Aussagen können jedoch auf Grund experimenteller Mängel nur als grobe Schätzwerte für die Oxidationsgeschwindigkeit angesehen werden.



Formelschema 6

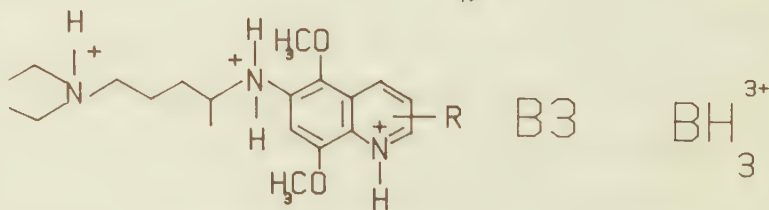
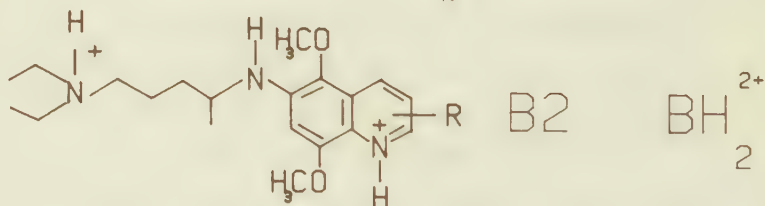
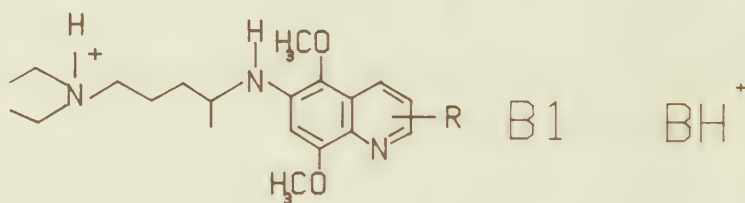
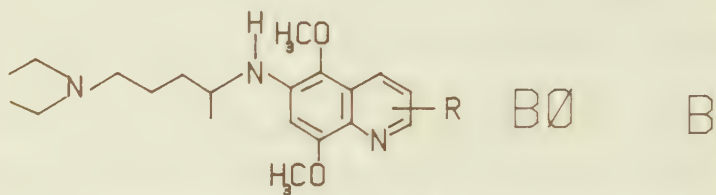
3.3.3. Kritik an den bisher durchgeführten Versuchen

WOLFF ging bei der Auswertung seiner Oxidationsversuche davon aus, daß zur Aufrechterhaltung des pH-Wertes verbrauchte KOH zu jedem Zeitpunkt der entstandenen Chinonmenge proportional sei. Diese Annahme kann aus folgenden Gründen nicht zutreffen.

1. Die von WOLFF untersuchten 6-Aminochinoline sind Öle. Für die Untersuchung standen Naphthalindisulfonsäuresalze der Aminochinoline zur Verfügung. Da die untersuchten 6-Aminochinoline drei basische Zentren besitzen, haben diese Salze meist keine stöchiometrische Zusammensetzung. Außerdem sind die Salze häufig hygroskopisch, so daß durch unterschiedlichen Wassergehalt große Fehler bei der Einwaage in Kauf genommen werden mußten. Um Störungen durch Fremdionen bei der Reaktion möglichst gering zu halten, erfolgte über Ionenaustauscher der Austausch des Anions der Naphthalindisulfonsäure gegen Chloridionen. Für die Versuche wurden demnach die HCl-Salze der basisch alkylierten Aminochinoline eingesetzt.
2. In der Untersuchungslösung liegt das zu untersuchende 6-Aminochinolin nicht als Neutralstoff B_0 sondern abhängig vom eingestellten pH-Wert als eine Mischung aus Neutralstoff B_0 und den verschiedenen protonierten Formen B_1 , B_2 und B_3 (Formelschema 7).
3. Für die entstehenden Chinone gilt das unter 2. beschriebene. Nicht nur die Neutralstoffe sondern auch die protonierten Formen sind zu erwarten.

4. Die bei der Oxidation abgespaltene Seitenkette kann ebenfalls in verschiedenen Protonierungsstufen vorliegen.
5. Die Hexacyano-eisen-(III)-säure ist eine sehr starke Säure mit pK_a -Werten von < 0 , < 0 , $< 1^{32)}$, so daß bei allen gewählten pH-Werten ausschließlich mit einer völligen Dissoziation zu $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ zu rechnen ist. Die Hexacyano-eisen-(II)-säure hat folgende pK_a -Werte: < 1 (< 0), < 1 (1,133), 2,22 (2,234) und 4,17 (4,071)^{16,32)}. In wässriger Lösung liegen daher die Anionen $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$, $\text{H}[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, $\text{H}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{2-}$, $\text{H}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-}$, $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$, $\text{H}[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{2-}$ und $\text{H}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{-}$ nebeneinander vor. Die Hexacyanoferrate-(II) sind folglich Puffersubstanzen. Da die Konzentration an $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ während der Oxidationsreaktion kontinuierlich zunimmt, üben diese einen erheblichen Einfluß auf den pH-Wert der Oxidationslösung aus.
6. Während der Reaktion ändert sich durch ständige Zugabe an KOH laufend das Volumen der Untersuchungslösung.
7. Die Änderung der Ionenstärke während des Reaktionsverlaufes muß sich auf den pH-Wert im Reaktionsansatz auswirken.
8. Die Versuche wurden von WOLFF nicht unter CO_2 -Ausschluß durchgeführt. Vor allem bei höheren pH-Werten ist jedoch eine große Störung durch absorbiertes CO_2 zu erwarten.
9. Die Oxidationsgeschwindigkeit wird durch die Temperatur beeinflusst. Temperaturschwankungen müssen daher für eine definierte Aussage über die Reaktionsgeschwindigkeit vermieden werden.

10. Für die einzelnen Versuche mußten lange Zeiträume angesetzt werden.
11. Es war schwierig eine Konstanz bei der Geräteeinstellung zu erreichen.
12. Es waren eine Vielzahl an Untersuchungen bei verschiedenen pH-Werten erforderlich und dies wiederum bedurfte großer Substanzmengen. Ein mißlicher Umstand, da viele Aminochinoline nur in geringen Mengen (ca 100 mg) zur Verfügung standen. Pro Versuch konnten daher nicht mehr als 0,015 mmol eingesetzt werden. Die Einwaage der eingesetzten Substanzmenge kann daher auf Grund der Aussagen unter 2. nur als grober Schätzwert angesehen werden.
13. Bei physiologischem pH-Wert (pH 7,4) verläuft die Oxidationsreaktion für eine exakte Beobachtung zu schnell, so daß WOLFF gezwungen war, die Versuche bei niedrigeren pH-Werten durchzuführen und seine Ergebnisse auf pH 7,4 zu extrapolieren. Dieses Verfahren ergab zum Teil extrem hohe Werte für die Oxidationsgeschwindigkeiten, die physikochemisch nicht mehr sinnvoll erschienen.
14. Bei Dosierschritten im Mikroliterbereich muß der Dosierschlauch für die Maßlösung (KOH) in die Reaktionslösung eintauchen. Zwischen den Dosierungen wird KOH aus der Schlauchöffnung in die Reaktionslösung diffundieren. Dies kann zu nicht abzuschätzenden Verfälschungen der Versuchsergebnisse führen.



Formelschema 7

4. Planung der eigenen Versuchsdurchführung

4.1. Beobachtungen aus Vorversuchen

Abbildung 1 zeigt zwei unterschiedliche Titrationskurven des gleichen Aminochinolins. Kurve 0 gibt die Titration von Ni 47 mit 0,1 N KOH, die Kurven I und II geben die gleiche Titration in Gegenwart von Tetrakaliumhexacyanoferrat-(III) wieder. Bei Kurve I ist der Zwischenraum zwischen zwei Dosierungen 6 sec, bei Kurve II ist er 60 sec. In Anwesenheit von Oxidationsmittel ist folgendes deutlich zu erkennen:

1. Bis zum zweiten Äquivalenzpunkt wird mehr KOH verbraucht.
2. Die ganze Kurve ist zu niedrigeren pH-Werten verschoben.

Zudem zeigten Serienversuche, die bis auf die Titrationsdauer unter analogen Bedingungen durchgeführt wurden:

3. Der Verlauf von Kurve 0 ist praktisch unabhängig von der Titrationsgeschwindigkeit.
4. Das Aussehen der Kurven I und II, also in Gegenwart von Hexacyanoferrat-(III), ist davon abhängig, wie schnell man titriert. Je langsamer die Titration abläuft, desto mehr ist die Titrationskurve in den sauren Bereich hinein verschoben. Dieses Ergebnis führte zu dem Schluß, daß mit Hilfe einer Titration Aussagen über die Abhängigkeit der Oxidationsgeschwindigkeit vom pH-Wert möglich sein sollten.

Versuch Nr.: N012/252 Datum: 07.12.1982 Temp: 25.0°
 Oxidation von: 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8 -
 trimethoxy-2-methylchinolin

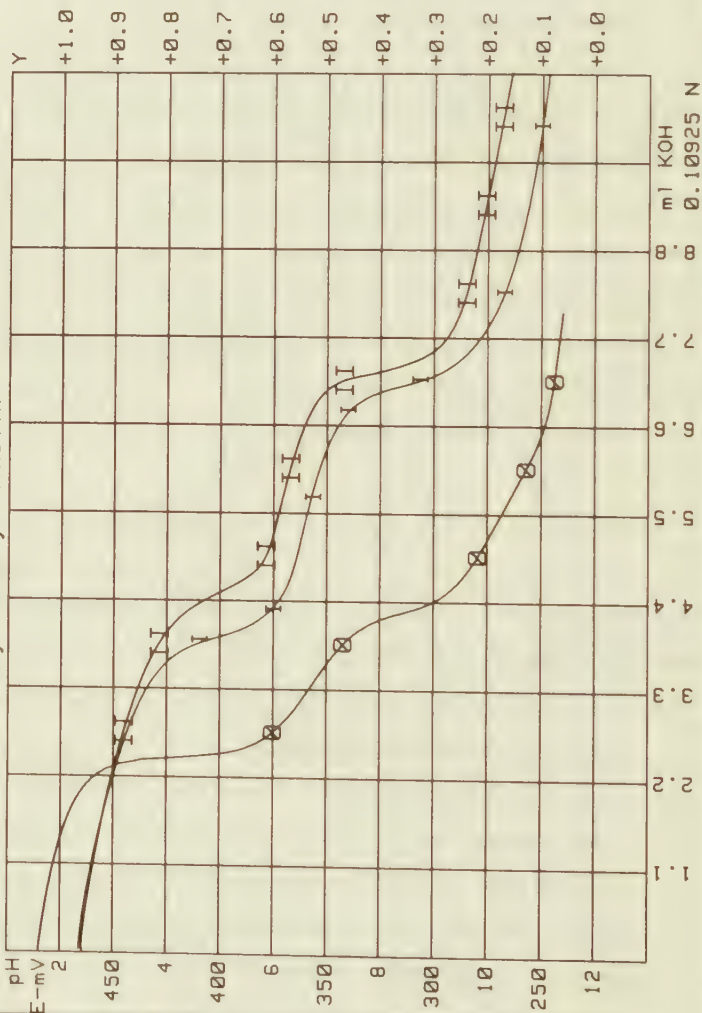


Abb.1 0 : Titrationskurve ohne Oxidationsmittel (6 sec)

I : Titrationskurve mit Oxidationsmittel (6 sec)

II : Titrationskurve mit Oxidationsmittel (60 sec)

4.2. Versuchsbedingungen für eine quantitative Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit

Im Laufe der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen stellte sich heraus, daß viele Punkte berücksichtigt werden mußten, damit eine quantitative Aussage über die Oxidationsgeschwindigkeit überhaupt möglich ist. Es kristallisierten sich nach und nach folgende wichtige und unbedingt zu beachtende Versuchsbedingungen heraus:

1. Die in der Untersuchungslösung enthaltenen Menge an Aminochinolin, sowie der Gehalt aller sonst anwesenden Elektrolyte muß genau bekannt sein.
2. Die Ansätze sollten so berechnet werden, daß man mit geringe Substanzmengen (10 mg) auskommen kann.
3. Das Startvolumen muß genau bekannt sein.
4. Der Gehalt der KOH muß exakt bestimmt sein, zudem darf diese Maßlösung kein CO_2 enthalten.
5. Störungen durch CO_2 und Luftsauerstoff müssen durch N_2 -Begasung verhindert werden.
6. Der Stickstoff muß befeuchtet werden.
7. Alle Lösungen müssen mit CO_2 -freiem Aqua bidest. hergestellt werden.
8. Die Versuche müssen bei konstanter Temperatur ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) durchgeführt werden. Die Wahl verschiedener Versuchstemperaturen sollte möglich sein.
9. Genaue Zeitkontrolle bei Dosierung und pH-Messung sind erforderlich.

10. Die Reagenzzugabe muß so erfolgen, daß zwischen den Dosierungen keine weitere Maßlösung in den Ansatz gelangen kann.
11. Die Volumina für die Zudosierung der Maßlösung müssen frei wählbar und möglichst klein sein.
12. Die eingesetzte Glaselektrode muß regelmäßig mit DIN-Puffern geeicht werden.
13. Eine gleichzeitige Registrierung des pH-Wertes und des Redoxpotentials muß möglich sein.
14. Eine graphische und numerische Registrierung aller Versuchsdaten ist wichtig.
15. Nur eine genaue Dokumentation aller Versuchsbedingungen mit der Sicherung, daß bei der Versuchsdurchführung keine wesentlichen Dinge vergessen werden, gewährleistet eine zuverlässige Auswertung der Versuche.
16. Die Speicherung aller Versuchsdaten soll automatisch erfolgen.
17. Die Meßapparatur muß mit einem Farady-Käfig gegen elektrische Felder abgeschirmt werden.
18. Störungen aus dem elektrischen Leitungsnetz müssen ausgeschaltet werden.

5. Instrumentelle Ausrüstung

5.1. Ausgangspunkt

Am Anfang der Untersuchung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen von 6-Aminochinolinen stand die Vermutung über einen Zusammenhang zwischen pK_a -Wert und biologischer Aktivität. Um diese Vermutung zu überprüfen, wurden eine Vielzahl von in 2-, 3- und 4-Stellung substituierter Derivate von **12** synthetisiert, deren pK_a -Werte des Ringstickstoffes einen weiten Bereich (4-8) überstrichen.

EICHHORN¹⁶⁾ führte die Bestimmung der pK_a -Werte einiger dieser 6-Aminochinoline durch. Bei diesen Versuchen konnte auf Grund der zur Verfügung stehenden Ausrüstung nur ein Teil der unter 4.3. erwähnten Punkte berücksichtigt werden. Wesentliche Mängel waren:

1. Die Diffusion aus dem Bürettenschlauch wurde nicht berücksichtigt.
2. Die Dosiermengen waren nicht beliebig klein wählbar.
3. Eine automatische Speicherung der Versuchsdaten war nicht möglich.

Neben der Arbeit von WOLFF war auch die Arbeit von EICHHORN¹⁶⁾ Ausgangspunkt für unsere Versuchsplanung.

Zu Beginn dieser Arbeit stand nur der Potentiograph E 536 zur Verfügung.

5.1.1. Potentiograph Metrohm E 536

Der Potentiograph von Metrohm ist ein registrierendes Meßgerät zur Aufzeichnung von Titrationskurven. Der Gesamtverlauf der Titration wird graphisch wiedergegeben (X-Achse: Volumen Maßlösung; Y-Achse: Elektrodenpotential). Während der Titration läuft die Maßlösung kontinuierlich zu, wahlweise mit konstanter Geschwindigkeit oder mit einer der Kurvensteilheit angepaßten variablen Geschwindigkeit. Jede Elektrode braucht eine gewisse Zeit zur Potentialeinstellung. Da die Maßlösung kontinuierlich zuläuft, wird die registrierte Potentialanzeige (Potential-Drift bzw. pH-Drift) nie das vorhandene Potential wiedergeben. Dieses Meßsystem gewährleistet eine Dokumentation der durchgeführten Titrationsen in Form der aufgezeichneten Titrationskurven. Der Äquivalenzpunkt muß graphisch ermittelt werden. Als Näherungswert für den pK_a -Wert kann in den Kurven der Halbneutralisationspunkt (HNP) ermittelt werden. Diese HNP-Werte sind brauchbare Näherungswerte für die pK_a -Werte, sofern einwertige Säuren oder Basen, deren pK_a -Werte zwischen 4 und 10 liegen, untersucht werden. Sie liefern völlig unzuverlässige Werte bei der Untersuchung stärkerer Säuren oder Basen ($4 < pK_a < 10$) deren pK_a Werte außerhalb dieses Grenzbereichs liegen, sowie bei der Untersuchung mehrwertiger Säuren und Basen⁴²⁾.

Folgende Überlegungen liegen der graphischen Auswertung zugrunde:

1. $[HA] \rightleftharpoons [A] + [H^+]$
2. Zu Beginn der Titration liegt nur $[HA]$ vor.
3. $[HA]$ unterliegt einer Gleichgewichtsreaktion

4. $pK = -\log K_a$
5. $pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$
6. Bei 50% Neutralisation ist die Konzentration an protonierte Form gleich der an unprotonierter, daher gilt: $pH = pK_a$

Für eine rechnerische Auswertung müßten Werte für ml und pH aus der Titrationskurve abgelesen werden. Ein sehr mühsames Verfahren das zudem mit großer Unsicherheit behaftet ist.

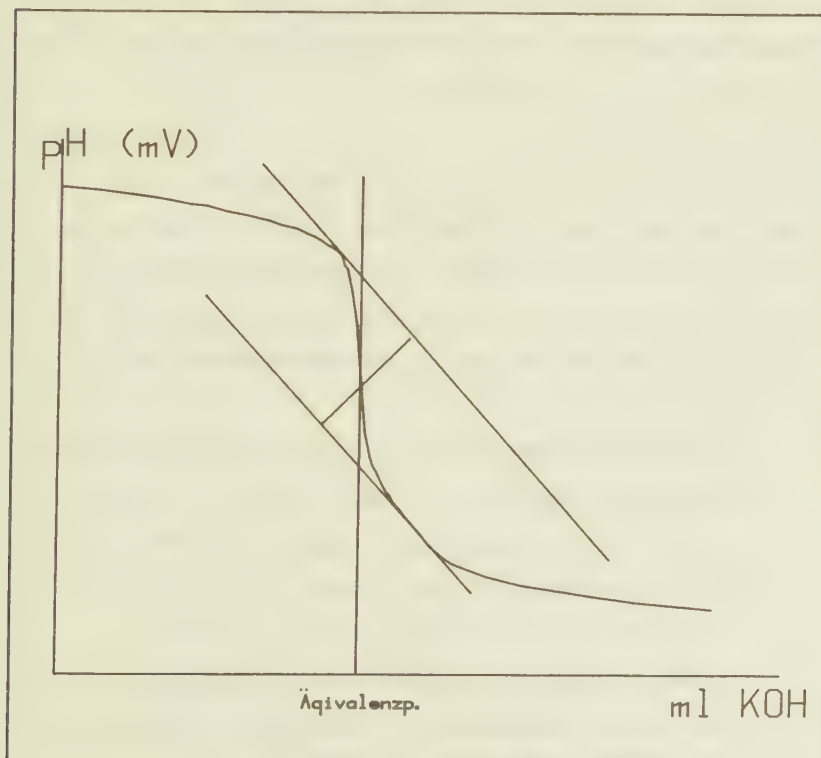


Abb.2 Titration von $H_4[Fe(CN)_6]$ mit KOH (Potentiograph)

5.2. Titroprocessor E636 mit Titrierstand E638

1979 brachte die Firma Metrohm den Titroprocessor E636 auf den Markt, ein Gerät dessen Funktionen durch einen Mikroprozessor gesteuert werden³⁸⁾. Auf den ersten Blick schien dieses Gerät für unser Vorhaben geeignet, vor allem, da von Metrohm als Zukunftsperspektive ein Interfacebus mit Anschlußmöglichkeit an einen Rechner in Aussicht gestellt wurde. Verglichen mit dem Potentiographen stellte der Titroprocessor für unsere Wünsche tatsächlich eine deutliche Verbesserung dar. Seine Tauglichkeit für die geplanten Versuche schien zunächst gewährleistet.

Was kann der Titroprocessor?

In einem Festspeicher (ROM = read only memory) sind die Titroprocessorprogramme und Algorithmen dauerhaft abgespeichert. Mit Hilfe von Schreib- Lesespeichern (RAM = random access memory) können einige Parameter und Funktionen variiert werden:

a) Temperatur (für Korrekturen der Elektrodensteilheit)

b) Kinetik

Es gibt zwei Möglichkeiten der Arbeitsmodi, einmal eine driftkontrollierte (0,5-75 mV/Min) und zum anderen eine Titration mit konstanten Zeitintervallen (2 - 300 sec) zwischen den Zudosierungen (time fix).

c) Eichung mit Puffern (maximal 7 Puffer)

Es wird eine Ausgleichsgerade (lineare Regression, Methode der kleinsten Fehlerquadrate) bestimmt, d.h. die Lage und die Steilheit der Eichgeraden durch die Eichpunkte wird ermittelt.

d) Messpunktdichte

Man kann zwischen einer variablen und einer konstanten Meßpunktdichte (MPD) wählen. Bei der variablen MPD sind die Meßpunkte ungleichmäßig auf die Kurve verteilt, d.h. an den Wendepunkten werden viele Meßpunkte registriert. Bei der konstanten MPD erhält man eine gleichmäßige Verteilung der Meßpunkte, deren Anzahl vom Bürettenvolumen abhängig ist.

e) Start

Es kann ein bestimmtes Startvolumen vorgegeben werden, das auf einmal zudosiert wird.

f) Stop oder Endpunkt

Bei einem vorgewähltem Volumen, pH oder Potential kann die Titration automatisch abgebrochen werden. Das gilt auch für eine vorgegebene Anzahl an Endpunkten.

Einige Punkte, die zu einer rechnerischen Auswertung notwendig sind, konnte der Titroprocessor erfüllen. Vorteile gegenüber früheren Meßmethoden sind:

1. Die Meßpunktübernahme erfolgt microprozessorgesteuert und ist nicht mehr von der menschlichen Unzulänglichkeit abhängig.
2. Es ist eine Registrierung von maximal 140 Meßpunkten möglich.
3. Neben der graphischen Darstellung der Titrationskurve wird eine Liste der Meßwerte (ml/mV) ausgedruckt.
4. Die Elektrodensteilheit wird berücksichtigt.

5. Die Wahl verschiedener Arbeitsmodi ermöglicht eine gewisse Optimierung der Versuchsbedingungen.

Wie sich während des Arbeitens mit dem Titroprocessor herausstellte, eignet er sich bestens für Routineuntersuchungen, bei denen mit variabler Meßpunktdichte titriert werden kann. Für eine brauchbare Auswertung unserer Versuche zeigten sich erhebliche Mängel.

1. Unsere Titrationsen müssen mit festen Volumeninkrementen durchgeführt werden. Mit dem Titroprocessor ist dies zwar möglich, aber nur mit zu großen Dosierschritten.
2. Wir brauchen viele Meßpunkte für eine vernünftige Berechnung. Der Titroprocessor registriert maximal 140 Meßpunkte, die über die gesamte Kurve verteilt sind, also zu wenig Meßpunkte in den interessanten Kurvenabschnitten.
3. Alle Meßpunkte werden zwar in einem Protokollausdruck registriert, eine Speicherung der Daten ist aber nicht möglich.
4. Für die rechnerische Auswertung müssen pro Versuch bis zu 280 5-stellige Zahlen per Hand in einen Computer eingegeben werden.

5.3. Einsatz des Rechners HP 9845 A

5.3.1. Pläne zu einem verbesserten Versuchsaufbau

Der Rechner HP 9845A stand bereits für pK_a -Berechnungen zur Verfügung, allerdings mit der lästigen manuellen Dateneingabe. Daraus ergaben sich Überlegungen, die zu einem brauchbaren Versuchsaufbau führen sollten. Die Frage war, was ist nötig, um mindestens soviel wie der Titroprocessor zu können, wenn möglich mehr, d.h. auch eine Datenübergabe vom Rechner und die dortige Abspeicherung für einen jederzeitigen Zugriff. Dabei waren zwei Überlegungen notwendig.

A. Die Anforderungen (Kap. 3.1.1.)

B. Die Realisierungsmöglichkeiten.

In diesem Rahmen mußten die geeigneten Geräte, die wir für nötig hielten, ausgesucht werden.

1. Ein Rechner mit Bildschirm (CRT) und Magnetbändern. Zentrales Gehirn, visuelle Kontrollmöglichkeit, Speichermöglichkeit.
2. Ein Drucker Registrierung und Dokumentation.
3. Ein Plotter Graphische Darstellung
4. Meßgeräte gleichzeitige Messungen von pH und Redoxpotential und Möglichkeit der direkten Datenübernahme durch den Rechner
5. Ein Dosiergerät eine vom Rechner ansteuerbare Bürette
6. Eine Zeitsteuereinheit zeitliche Steuerung der Titration

5.3.2. Begriffserklärung

Die Gunst der Stunde schien eine Realisierung dieser Pläne zu ermöglichen. 1980 brachte die Fa. Metrohm den Multidosimat E655 auf den Markt, eine Bürette, die durch einen übergeordneten Rechner ferngesteuert werden kann. Um die Arbeitsweise des HP 9845 A als zentrale Steuereinheit zur Datenerfassung, -Speicherung und -Auswertung verstehen zu können, sollen vorher einige Begriffe erklärt werden.

5.3.2.1. Datendarstellung

Ein **bit** (binary digit) ist die einfachste Möglichkeit Daten darzustellen. Es kann nur zwei Zustände einnehmen. "gesetzt" oder nicht "gesetzt" d.h. man kann mit einem bit nur zwischen ja oder nein, aus oder ein, wahr oder falsch entscheiden.

Eine Gruppe von 8 bit nennt man **byte**. Die Speicherkapazität eines Rechners wird meist in **byte** ausgedrückt.

Mehrere bits können zu einer logischen Einheit zusammengefaßt werden. Je nach Art der Zusammenfassung gibt es unterschiedliche Codierschemata.

Im **BCD**-Codierschema (Binary Coded Decimalrepresentation) wird jede Ziffer von 0 bis 9 durch eine Gruppe von 4 bits dargestellt.

Am Beispiel der Ziffer 9 soll die Codierung im BCD-System gezeigt werden.

Beispiel die Ziffer 9:

Die Zahl 9 = 8 + 1

$$= \frac{1}{x} * 2^3 + \frac{0}{x} * 2^2 + \frac{0}{x} * 2^1 + \frac{1}{x} * 2^0$$

x kann nur den Wert 0 oder 1 haben.

Die Ziffern von 0 bis 9 werden, wie folgt codiert:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0000	0001	0010	0011	0100	0101	0110	0111	1000	1001

Eine weitere Möglichkeit ist die **binary representation**. Dabei werden für eine Zahl N-bits verwendet. Jedes "gesetzte" bit entspricht einer Potenz von 2.

"binary representation"

98 =	64 + 32 + 2							
98 =	2 ⁶ + 2 ⁵ + 2 ¹							
bit	7	6	5	4	3	2	1	0
Wert	128	64	32	16	8	4	2	1
z.b. 98	0	1	1	0	0	0	1	0

5.3.2.2. Datenübertragung

Die Verbindung zwischen Rechner und Multidosimat (oder allgemein peripheren Geräten) wird durch ein **Interface** hergestellt.

Ein Rechner nimmt Daten an z.B. über die Tastatur des Rechners. Das ist ein **Input**-Vorgang. Nach Bearbeitung der Daten kann er sie an ein peripheres Gerät weitergeben, man spricht dann von einem **Output**-Vorgang.

Diese **Input** und **Output** Vorgänge (I/O-Operationen) müssen zeitlich aufeinander abgestimmt sein. Dies erfolgt durch eine elektronische Schaltung. Der Vorgang wird **Handshake** genannt²³⁾. Folgendes spielt sich bei I/O-Operationen ab.

- 1.) Die zu übertragenden Daten werden auf die Datenlinien "gegeben".
- 2.) Das Interface setzt eine **Control-Linie**, die besagt, die Daten sind verfügbar
- 3.) Registrierung der "gesetzten" Control-Linie durch das periphere Gerät löst das Setzen der sogenannten **Flag-Linie** aus. Durch die gesetzte Flag-Linie wird dem Rechner signalisiert, daß die auf den Datenlinien befindlichen Daten übernommen werden (busy).
- 4.) Nach Beendigung des Vorganges wird die Flag-Linie zurückgenommen, d.h. das periphere Gerät ist nun bereit, neue Daten zu übernehmen (ready).

Input und Output-Vorgänge werden durch zwei verschiedene I/O-Linien unterschieden.

5.3.2.3. **Programmiersprache**

Der HP 9845 A hat als Programmiersprache eine erweiterte Form des **BASIC** (**B**eginners-**A**ll-**P**urpose-**S**ymbolic-**C**ode). Der Rechner versteht sowohl einzelne Anweisungen, z.B.

PRINT"pH 5"

als auch Funktionen z.B.

SIN (x)

Die Sprache kann durch Einsetzen eines **Rom** (**R**ead **O**nly **M**emory) um Anweisungen und Funktionen erweitert werden. Das Read-Write-Memory **RAM** (**R**andom **A**ccess **M**emory) ist für die Programme und Daten vorgesehen.

5.3.2.4. **Periphere Geräte**

Der Plotter HP 9872B, ein rechnergesteuertes Zeichengerät, wird für graphische Darstellungen benutzt.

Der Printer HP 82905A (Drucker) wird zur Dokumentation der Versuche angeschlossen.

Zur Überwachung der Kinetik eines Versuchs wird die Echtzeituhr HP 98035 A eingesetzt. Diese Uhr besteht neben einer normalen Quarzuhr noch aus vier sogenannten Timern. Diese Timer ermöglichen die Durchführung von im Rechenprogramm vorgesehenen **Interrupts**. Ein Interrupt ist ein Signal an ein Interface. Es teilt dem Rechner mit, daß etwas passiert ist. Der Rechner entscheidet dann anhand der im Computerprogramm festgelegten Befehle, über den weiteren Arbeitsverlauf.

Unter **Hardware** versteht man alle am Versuchsaufbau beteiligten Meßgeräte mit den entsprechenden Verbindungen.

Mit **Software** werden die Computerprogramme bezeichnet, die sowohl die Aufnahme eines Versuchs steuern, als auch die Versuchsergebnisse auswerten können.

5.3.3. Der Rechner HP 9845 A

Der eingesetzte Rechner HP 9845 A mit Bildschirm (CRT) besitzt eine Totalspeichermöglichkeit von 64 Kbyte. Als Massenspeicher dienen zwei Magnetbandkassetten mit je 210 Kbyte Speicherplatz. Die Sprache (BASIC) wurde durch RAM's und ROM's erweitert.

Das I/O-ROM HP 9845A ermöglicht den Datenaustausch mit peripheren Geräten. Die Graphic Package besteht aus dem Graphic-ROM 9845A und dem CRT Graphic Memory 98470A mit 32 Kbyte RAM und ermöglicht das Umschalten vom alphanumerischen in den graphic Mode und damit eine graphische Darstellungsmöglichkeit auf dem Bildschirm. Mit dem **HP-IB-Interface** 98034A können der Plotter und der Printer an den Rechner angeschlossen werden. Jedes Interface hat einen eigenen **Select Code**. Beim HP-IB-Interface wurde er vom Werk mit dem Wert 7 festgelegt^{25,26,31}). Jedes Funktionsprinzip hat eine sogenannte BUS-Adresse. So hat der Plotter die BUS-Adresse 5, der Printer 1, der Bildschirm als Printer 16 und als Plotter 13 und der eingebaute Thermodrucker besitzt die BUS-Adresse 0.

Der Select-Code für die Kassettenlaufwerke ist 14 bzw. 15. Schließlich noch die Echtzeituhr HP 98035A, die wie die Interface in einen der vier Schlitze auf der Rückseite des Rechners gesteckt

werden kann und für die zeitlich gesteuerten Messungen und Dosierungen gebraucht wird. Zur Steuerung der darüber hinaus benötigten peripheren Geräte, wie pH-Meter, Volt-Meter und Büretten, waren weitere BCD- und I/O-Interface erforderlich (HP 98033A und 98032A).

5.3.4. **Installierung der Verbindungen zwischen dem Rechner und den pH-Metern**

Alle obengenannten Bausteine konnten käuflich erworben werden. Die eigentliche Schwierigkeit war die Verdrahtung zwischen peripheren Geräten und dem Rechner mit Hilfe der Interface. Es gibt meist keine einfachen Kabelverbindungen zu kaufen, die den Rechner und die zu steuernden Geräte miteinander verbinden. Zur Auswahl und zur Verdrahtung der Interface muß folgendes überlegt werden:

Welche Daten sollen übernommen oder ausgegeben werden?

Daten vom pH-, bzw. Volt-Meter.

- a) Das pH-Meter 605 von Metrohm ist ein 4 1/2 Digit Meßgerät mit einem voll parallelen (Abb.3) BCD Ausgang, der eine positiv-true-logic besitzt und TTL-kompatibel (Transistor-Transistor-Logic) ist. Es besitzt einen "data ready" Ausgang. Dieses pH-Meter sollte zur pH-Messung eingesetzt werden^{24,39}).
- b) Das pH-Meter 632, das als mVolt-Meter dient, ist ein 3 1/2 Digit Meßgerät, kann ebenfalls mit einem voll parallelen BCD Ausgang ausgestattet werden, der eine positiv-true-logic besitzt und TTL kompatibel ist. Es besitzt keinen

"data ready" Ausgang^{40,55)} und kann daher keinen Handshake ausführen. Deshalb werden gleichzeitig mit der Datenübernahme vom pH-Meter 605 auch die anstehenden Daten des pH-Meters 632 mit eingelesen.

Für diese Geräte wurde das BCD-Interface HP 98033 A verwendet.

Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Arten der parallelen BCD-Datenübertragung, die multiplexe und die voll parallele. Bei der multiplexen Übertragung werden alle 4 BCD bits eines Digits gleichzeitig parallel übermittelt, anschließend die 4 BCD bits des nächsten Digits. Bei der voll parallelen Übertragung werden dagegen die jeweils 4 bits aller Digits gleichzeitig übertragen. (Abb.3)

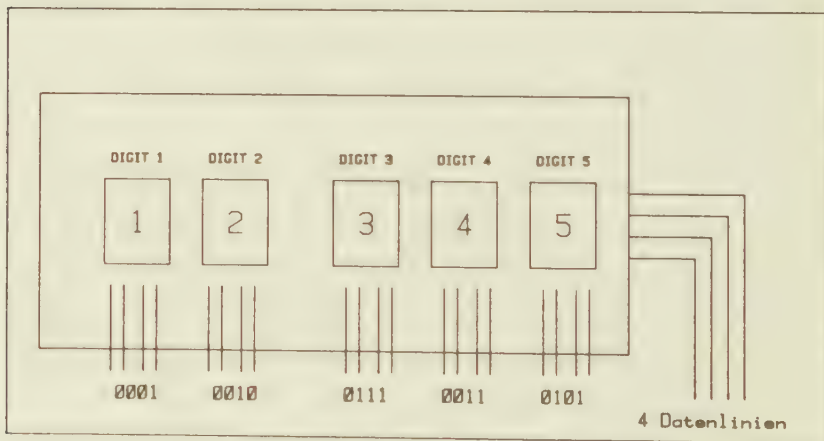


Abb.3 Schematische Darstellung eines BCD-Instrumentes

Die Belegung der 50 Datenlinien des Interfaces zeigt Abbildung 4. Die nicht benutzten Kabel wurden geerdet. Die Zahlen geben die Farben der Kabel an und werden wie folgt dekodiert²⁸⁾.

z.B. Kabelfarbe 912

Weiß S c h w a r z Rot
dominierende ——— xxx ——— schmales
Farbe breitetes Band
 Band

- 0 Schwarz
- 1 Braun
- 2 Rot
- 3 Orange
- 4 Gelb
- 5 Grün
- 6 Blau
- 7 Violett
- 8 Grau
- 9 Weiß

Kabelverbindungen des Interfaces

Datenfeld	Funktion	Farbcode			
		D	C	B	A
		(8)	(4)	(2)	(1)
Sgn1	A Sign				916
D4	A Digit 1	97	96	95	94
D2	A Digit 2	7	6	5	4
D6	A Digit 3	908	907	906	906
D8	A Digit 4	926	925	924	923
Sgn 2	B Sign				917
D10	B Digit 1	948	947	946	945
D1	B Digit 2	3	2	1	0
D5	B Digit 3	904	903	902	901
D3	B Digit 4	93	92	91	91
D7	B Digit 5	915	914	913	912

Abb.4 Dateneingangslinien des Interfaces

Abb.5 zeigt die Belegung der Control- und der Flag-Linien.

Funktion	Kabelfarbe
CTLA	8
FLGA	918
CTLB	98
FLGB	928
GND	9
+5v ref	938
SHIELD *	NC

Abb.5

Abb.6 zeigt die Belegung der BCD-Ausgänge für pH-Meter 632 und pH-Meter 605/2. | BCD 1-2-4-8 | | TTL L=+0.4V H=+2.4V |

632 GS 3(A)		Extern	
10°	e21	1	
	e20	2	
	e19	4	
	e18	8	
10 ¹	e17	1	
	e16	2	
	e15	4	
	e14	8	
10 ²	e13	1	
	e12	2	
	e10	4	
	e 9	8	
10 ³			
	e 6	1	

605 GS 3		Extern	
10°	e19	1	
	e18	2	
	e20	4	
	e21	8	
10 ¹	e15	1	
	e14	2	
	e16	4	
	e17	8	
10 ²	e10	1	
	e 9	2	
	e12	4	
	e13	8	
10 ³	eB2	1	
	eB1	2	
	eB7	4	
	e 6	8	
10 ⁴			
	e26	1	
	eB8		
			FLG

Abb.6

c) Die Burette Multi-Dosimat 655 von Metrohm kann sowohl Daten annehmen als auch ausgeben. Die Codierung ist hier die binary representation im Gegensatz zu den pH-Metern, die im binär codierten Decimalsystem codiert sind. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit eines weiteren Interfaces, dem **GPIO-INTERFACE**²³⁾ (General-Purpose-Input-Output-Interface) 98032 A. Mit diesem Interface können I/O Operationen mit nicht genormten peripheren Geräten durchgeführt werden. Vorgesehen sind Dateneingangs- und Ausgangsleitung, die nach Bedarf umgebaut werden können. Die Datendarstellung und die Zeichencodes sind frei wählbar.

Für die Verbindung Rechner, periphere Geräte werden demnach gebraucht (Abb.7):

Ein **BCD-Interface** für die **pH-Meter**.

Zwei **GPIO-Interface** für die **Büretten**

Ein **HP-IB-Interface** für **Plotter** und **Printer**

Eine **Echtzeituhr** (Real-Time-Clock).

Der Rechner besitzt allerdings nur **vier Interface-Ausgänge**.

Zur Erweiterung benötigt man daher einen

I/O-Expander HP 9878A (Vielfachstecker für Interface).

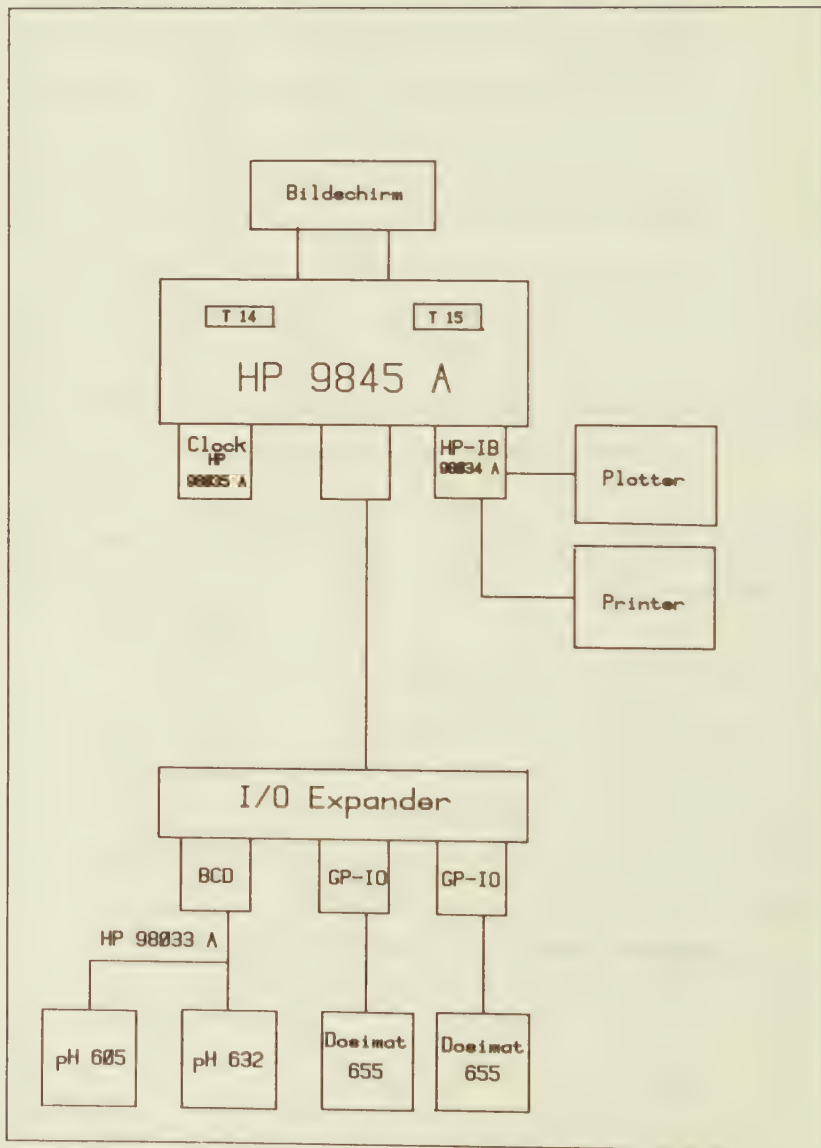


Abb.7 "Hardware", Skizzierung Versuchsaufbau (Meßzelle Abb.13)

5.3.5. Der Multi-Dosimat 655 von Metrohm

Der 655 Multi-Dosimat ist eine schrittmotorbetriebene Kolbenbürette, die mit einer Wechseleinheit versehen ist. Der eingebaute Mikroprozessor ermöglicht eine Reihe von Arbeitsmodi, die sowohl manuell, als auch durch einen übergeordneten Rechner ferngesteuert, durchgeführt werden können. Verschiedene Arbeitsweisen regeln Dosierung, Abmessung, Zugabe und Verdünnung, entweder als Einzel- oder als Serienarbeit.

5.3.5.1. Funktionen der Bürette Multi-Dosimat 655

Folgende Funktionen des Multi-Dosimat können manuell oder ferngesteuert ausgeführt werden.

1. Wahl zwischen manueller oder externer Steuerung
2. Wahl der Dosiergeschwindigkeit
3. Aufruf zur Datenübernahme für einen digitalen Geschwindigkeitswert. Die Bürette antwortet auf jeden OUTPUT-Befehl vom Rechner mit einem "data accepted" Signal.
4. Aufruf zur Datenübernahme für die Dosierung (4 Digits)
5. Dosierbefehl
6. Füllbefehl
7. Anzeige auf Null stellen
8. Wahl der Arbeitsmodi⁴¹⁾

Von den 8 verschiedenen, möglichen Arbeitsmodi möchte ich nur Mode 4 näher beschreiben. Diese Arbeitsweise der Bürette wurde für die Fernsteuerung mit dem HP 9845 A gewählt.

Arbeitsmodus 4

- Dosieren: Auf einen Dosierimpuls wird ein gespeichertes Festvolumen dV_1 zifferngenau ausgestoßen. Dieses Festvolumen dV_1 wird in den Volumenspeicher M_1 geladen.
- Büretten füllen: Wird bei einer Dosierung das Bürettenvolumen überschritten, dann wird die Bürette automatisch nachgefüllt. Die Anzeige wird nicht verändert.
- Besonderheiten: Aus jeder beliebigen Ausstoßgeschwindigkeit heraus wird genügend weit vor dem eingegebenen Festvolumen dV_1 , die Dosiergeschwindigkeit so stark reduziert, daß ohne jedes Nachlaufen des Motors wirklich exakt das gewünschte Volumen dosiert werden kann. Dosierfehler: $1/10\ 000$ des Bürettenzylinder-Volumens. D.h. daß in allen Fällen der Dosierfehler kleiner als eine Ziffer des letzten Digits ist. Das vorgewählte gespeicherte Festvolumen dV_1 kann größer als das Bürettenzylinder-Volumen der Wechseleinheit sein; die Hübe werden entsprechend oft zifferngenau aneinandergerreicht. Die Anzeige zeigt das ausgestoßene Volumen an; sie wird nach einem abgeschlossenen Dosiervorgang nicht auf 0 zurückgestellt. Diese Arbeitsweise (Mode 4) wird daher als kumulative Festvolumen-Dosierung bezeichnet.

Hauptsächliche Anwendung:

Exaktes kumulatives Dosieren.

Rechnergesteuerte Digitaltitration nach beliebigem Programm.

Die oben erwähnten Funktionen der Bürette sind über Fernsteuer-Eingänge und -Ausgänge⁴¹⁾ mit Hilfe des HP 98032 A, einem 16 Bit Interface, vom Rechner HP 9845 A steuerbar. Dabei ist jedem Fernsteuereingang ein Bit des HP-Interfaces zugeordnet. Die Installation des Interfaces wurde dem "Installation and Service Manual" von HP entnommen²⁹⁾ (Abb.4 und 9)⁵²⁾. Die Verdrahtungsarbeiten für die beiden pH-Meter und für die Büretten mit den Interfacen führte Herr Dr. J.HOCKE von der Universität Marburg durch.

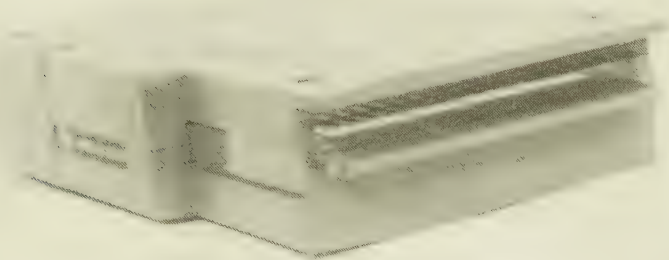


Abb.8 Photographie eines Interfaces

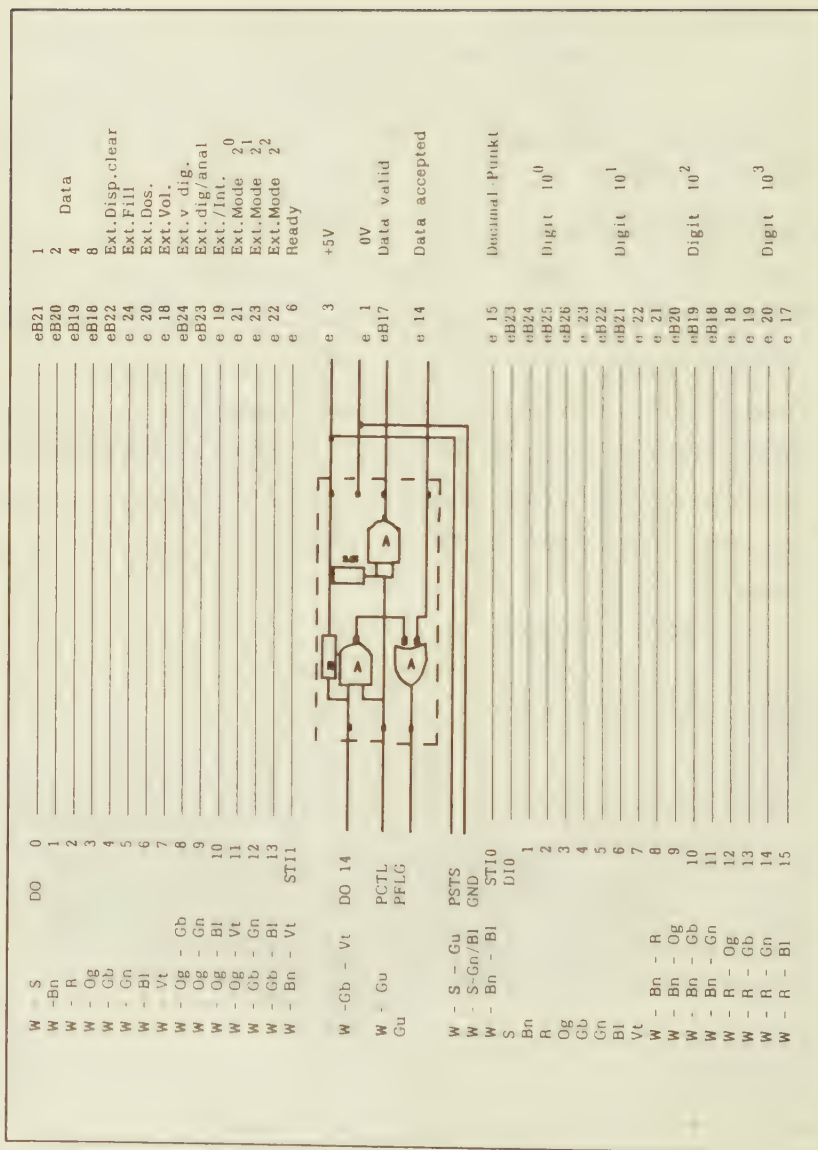


Abb.9

5.3.5.2. Steuerung des Multi-Dosimat 655 durch den Rechner

Die Funktionen der Bürette werden mit Daten-Output-Linien ferngesteuert. Jede der 16 Datenlinien im Interface kann mit einem OUTPUT aktiviert werden und Signale an die Fernsteuereingänge übersenden. Die Signale für die Büetten-Funktionen 1, 2 und 8 müssen statisch anliegen, d.h. sie müssen bei jedem Befehl mitgesendet werden. Für alle anderen Funktionen reicht ein Impuls, also eine einmalige Signalübertragung. Wie läuft nun eine Fernsteuerung ab?

Für einen reibungslosen Ablauf ist eine zeitliche Koordination des Datenaustausches, **"data handshake"** notwendig. Über PCTL (Peripheral Control Line) und I/O-Linien erhält das periphere Gerät (Multi-Dosimat) Informationen (Signale) vom Rechner. Dieser erhält seinerseits über die PFLG Line (Peripheral Flag Line) eine Antwort ("data accepted" Signal). Da die Bürette für die statisch anliegenden Signale der Funktionen 1, 2 und 8 kein "data accepted" Signal generieren kann, wird beim Aussenden dieser Befehle zusätzlich noch Bit 14 gesetzt. Durch die von Herrn Dr. Hocke für uns gebaute Schaltung im Interface erkennt der Rechner dieses Signal als "data accepted" Signal an (Schaltung: Abb.9).

Die I/O-Linien teilen der Bürette mit, in welche Richtung die Daten übermittelt werden sollen. Wird eine I/O-Linie **"high"** gesetzt, d.h. es liegen 5 Volt an, so bedeutet dies eine INPUT-Operation vom Rechner, wird eine I/O-Linie **"low"** gesetzt, d.h. es liegen 0 Volt an, so bedeutet es eine OUTPUT-Operation²⁹⁾. Mit Hilfe von 15 verschiedenen Datenlinien (D0-D15) kann die Bürette entsprechend der Codierung des Herstellers gesteuert werden (Abb.10).

Abb.10 Bit-Zuordnung Multi-Dosimat 655 HP 9845 nach Metrohm

Datenlinie (bit)	Funktionen	Integer	binär
DO15			
DO14	PFLG	16384	2^{14}
DO13	Mode C	8192	2^{13}
DO12	Mode B	4096	2^{12}
DO11	Mode A	2048	2^{11}
DO10	int./ext.	1024	2^{10}
DO 9	v dig./analog	512	2^9
DO 8	Ext.v	256	2^8
DO 7	Ext.Vol	128	2^7
DO 6	Ext.Dos	64	2^6
DO 5	Ext.Fill	32	2^5
DO 4	Ext.Disp.clear	16	2^4
DO	Datenbit 3	8	2^3
DO 2	Datenbit 2	4	2^2
DO 1	Datenbit 1	2	2^1
DO 0	Datenbit 0	1	2^0

Dazu sind unterschiedliche Kombinationen des "high" und "low" Setzens der Datenlinien für verschiedene Funktionen notwendig. Alle Befehle außer den Funktionen 1, 2 und 8 (statisch anliegende Signale) werden als Impulse übermittelt, deshalb folgt nach jedem Befehl ein Leerbefehl. Durch den Leerbefehl wird der Mode (statische Signale) beibehalten, aber alle anderen Anweisungen werden zurückgenommen.

Übermittlung der Befehle

Zur Übermittlung eines Befehls werden vom Rechner Integer-Zahlen gesendet, die im Interface das "high" bzw. das "low" -Setzen der 15 verschiedenen Datenlinien induzieren. Die Übersetzung für das periphere Gerät (Dosimat 655) erfolgt in "binary representation" (Kap.4.3.2.1.). Abbildung 10 zeigt die Generierung der Befehle als Integer-Zahlen.

Sollen z.B. die Datenlinien

D05	D10	D13
5	10	13

hochgesetzt ("high") werden, so heißt das im "binary representation"

$$2^5 \quad + \quad 2^{10} \quad + \quad 2^{13}$$

Demnach muß der Rechner folgende Integer-Zahlen aussenden:

$$32 \quad + \quad 1024 \quad + \quad 8192 = 9248$$

Der Befehl lautet also:

OUTPUT Sc;9248

Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, entspricht die Datenlinie 5 ext. Fill, die Datenlinie 10 int/ext und die Datenlinie 13 dem Mode C. In unserem Steuerungsprogramm (Abb.11) sieht z.B. der Füllbefehl, wie folgt aus:

7440 Fill: OUTPUT P WHS USING"=,W"26144,9744,9728

Es soll kurz erklärt werden, wie die Integer-Zahlen für diesen Befehl zustandekommen.

Die Integerzahl 26 144 entspricht der Summe aus:

<u>Mode 4</u>							
<u>Mode C</u>		<u>int/ext</u>		<u>V dig/anal.</u>		ext.Fill	PFLG
<u>8192</u>	+	<u>1024</u>	+	<u>512</u>	+	32	16384

Die Zahl 9744 setzt sich aus:

<u>Mode 4</u>					int/ext clear	
<u>8192</u>	+	<u>1024</u>	+	<u>512</u>	+	16

zusammen. Dieser Befehl löscht nur die Anzeige und ist nicht unbedingt notwendig.

Die Integerzahl 9728 entspricht einem Leerbefehl, d.h. nur die statisch anliegenden Signale (Arbeitsmode 4) werden vom Rechner gesendet.

<u>Mode 4</u>				
<u>8192</u>	+	<u>1024</u>	+	<u>512.</u>

Programm Bürettensteuerung Zeile 7350 bis 7575

```

7350 Bur: SUB Bur(X,P,V,Dml,Ml)
7355     ON KEY #31 CALL Stop
7360     ON X GOTO Start,Fill,Dml,Dos,Vol
7365 Start:BEEP
7370     IF P(<)5 THEN 7385
7375     CALL F(X,"Bueretten: links KOH rechts HCl")
7380     IF X=0 THEN 7365
7385     DISP "Bueretten-655, pH-Meter-605; 632 einschalten! CONT"
7390     PAUSE
7395     ENTER 6;E,Ph
7400     FIXED 6
7405     PRINT "E: ";E;"pH: ";Ph
7410     IF (ABS(X)>30000) OR (ABS(Y)>30000) THEN 7365
7415     FOR P=2 TO 4 STEP 2
7420         OUTPUT P MHS USING "#,W";0,2048
7425         GOSUB Bu
7430     NEXT P
7435     SUBEXIT
7440 Fill:OUTPUT P MHS USING "#,W";26144,9744,9728
7445     GOSUB Bu
7450 Speed:OUTPUT P MHS USING "#,W";0,9728,26368,V+26112
7455     GOSUB Bu
7460     SUBEXIT
7465 Dml: FIXED 0
7470     D$="0000000"
7475     D$(5-LEN(VAL$(Dml)))=VAL$(100*Dml)
7480     FOR I=6 TO 1 STEP -1
7485         OUTPUT P MHS USING "#,W";9728+VAL(D$(I,1))+(I(>)5)*16384+(I=6)*128
7490     NEXT I
7495     GOSUB Bu
7500     SUBEXIT
7505 Dos: OUTPUT P MHS USING "#,W";26176,9728 ! X=2 Fill + Speed einstellen
7510     GOSUB Bu
7515 Vol: OUTPUT P USING "#,W";9216
7520     X=READBIN(P)
7525     O=INT(X/4096)*1000
7530     X=X MOD 4096
7535     O=INT(X/256)*100+O
7540     X=X MOD 256
7545     O=INT(X/16)*10+O
7550     Ml=X MOD 16+O
7555     SUBEXIT
7560 Bu: STATUS P;Y
7565     IF (Y(>)296) AND (Y(<)297) THEN RETURN
7570     GOTO Bu
7575     SUBEND

```

Abb.11

Fließdiagramm zum Programmteil Bürettensteuerung

7350 Bur: SUB Bur (X,P,V,Dml,Ml)

ON X GO TO Start,Full,Dml,Dos.

X = 1 2 3 4

X=1
Büretten
in den
Grundzu-
stand
versetzen

Start:

Fernsteuerung abschalten

000
000
000
000
000

ja

X=2
Füllen

Full:

Füllbefehl

000
000
000
000
000

ja

und

Geschwin-
digkeit
einstellen
1-15

Speed:

Geschwindigkeitswertübergabe

000
000
000
000
000

ja

SUBEXIT

X=3
berechnete
Volumen-
daten
laden

Dml:

Aufruf zur Datenubernahme

Übergabe Digit 1

Übergabe Digit 2

Übergabe Digit 3

Übergabe Digit 4

Dos.
beendet
nein

ja

SUBEXIT

X=4
Dosierbefehl
und Überprü-
fung durch
Übernahme
der
angezeigten
Digits an
der
Bürette

Dos.

Dosierbefehl

Dos.
beendet
nein

ja

Leerbefehl

Daten von der Bürette übernehmen

SUBEXIT

Abb.12

6. Beschreibung der Versuche

6.1. Apparativer Aufbau

Die in Kapitel 4.2. geforderten Versuchsbedingungen (1-18) sollten mit dem in Abb.13 gezeigten Versuchsaufbau erfüllt werden. Folgende Ausrüstung wurde benutzt:

1. Der HP 9845 A als zentrale Steuer-, Registrier-, Speicher-, und Auswertungseinheit (Bedingungen 10, 11, 16 und 15).
2. Das pH-Meter 632/2 als mVolt Meßgerät (Bedingung 13).
3. Das pH-Meter 605 zur pH-Messung (Bedingung 13).
4. Der Multi-Dosimat 655 als Bürette für die Maßlösung.
5. Ein weiterer Multi-Dosimat 655 zum Ansäuern mit einer definierten Menge HCl.
6. Ein I/O Expander Metrohm 9878A
7. Printer und Plotter (Bedingungen 14 und 15)
8. Die in Kapitel 5. beschriebenen Interface.
9. Eine Real-time-clock (Bedingung 9).
10. Eine Störschutzleiste E 550 S (Bedingung 18).
11. Ein Faraday'scher Käfig (Bedingung 17).
12. Titriergefäße von der Firma Metrohm EA 876-5 und EA 876-20.
13. Magnetrührer von Metrohm E 649
14. Ein Thermostat von HAAKE (Ultra Thermostat NBe 651104).
15. Stickstoff nachgereinigt, Firma Linde 710185.
16. Zulauf und Ablaufschläuche (Wasserleitung).
17. Thermometer.
18. Begasungsschläuche.
19. Eine Glaselektrode von Metrohm EA 147
20. Eine Platinelektrode von Metrohm EA 234
21. Waschflaschen, thermostatisierbar.
22. Diffusionsmindernde Bürettenspitzen (Metrohm)
23. CO₂ Adsorptionsrohre von Merck
24. Eppendorf Meßpipetten.
25. Eine Dispensette von Brand 10 ml.

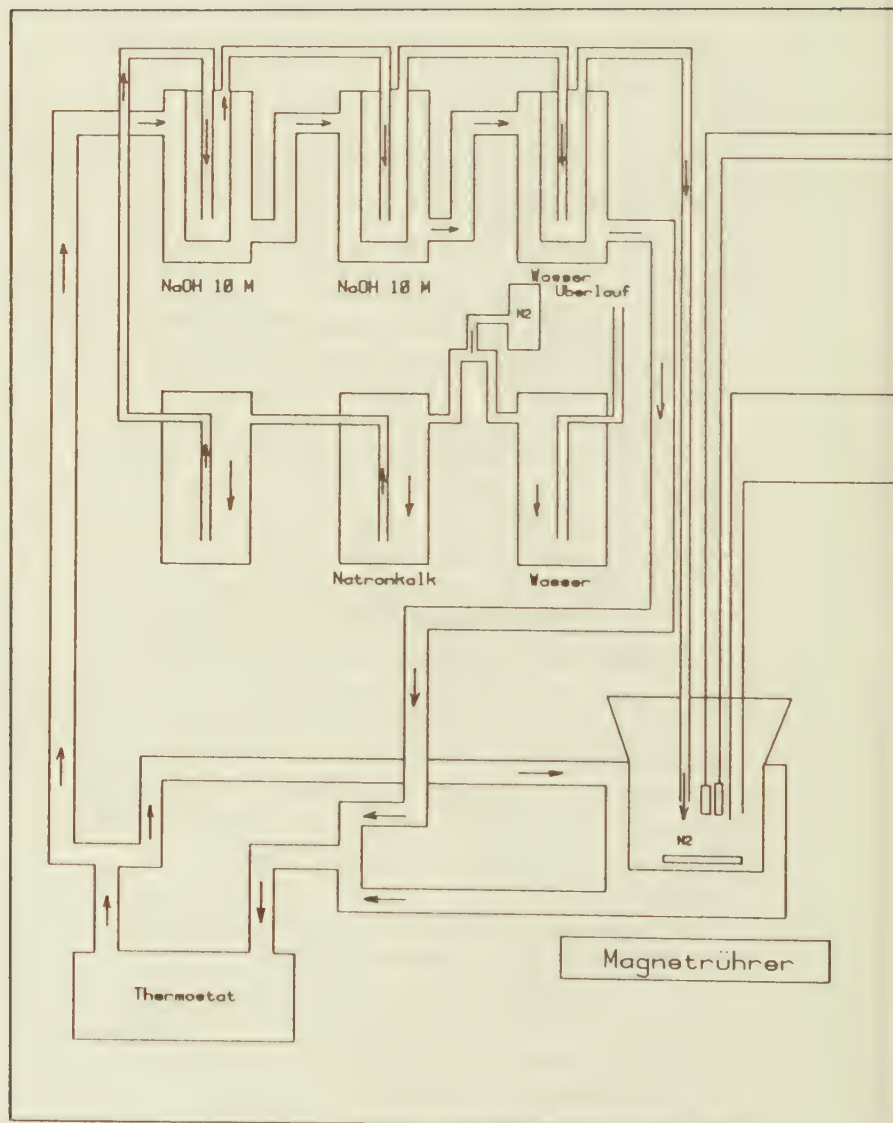


Abb.13

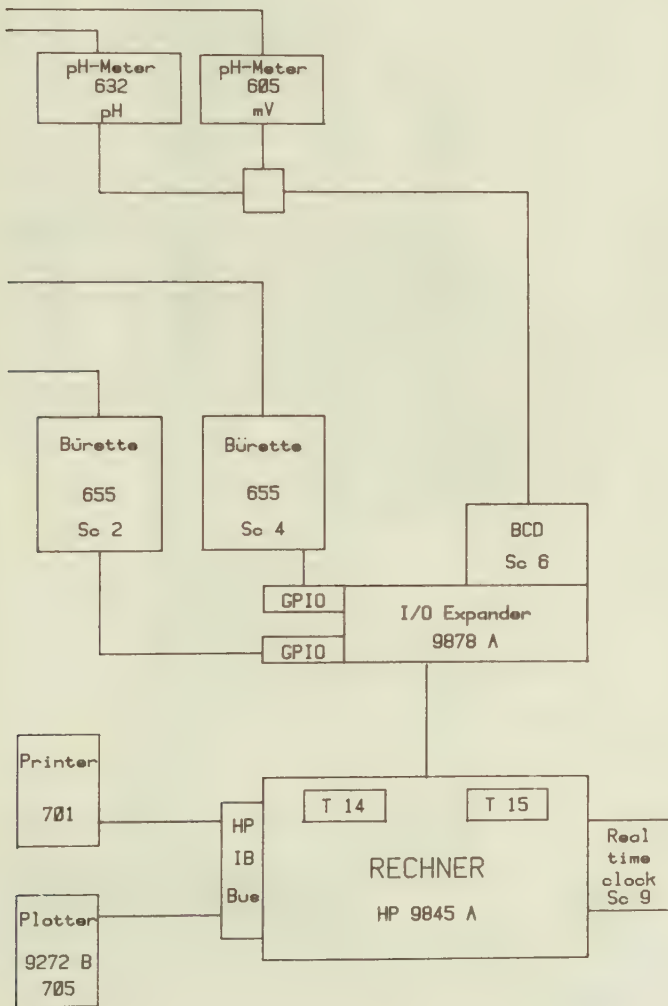




Abb.14 Photographie des Versuchsaufbaus

6.2. Praktische Durchführung

6.2.1. Vorbereitung der zu untersuchenden Aminochinoline

In Kapitel 4.3. wurde bereits gefordert, daß zur Untersuchung von pK_a -Werten und von Oxidationsgeschwindigkeiten die eingesetzte Menge Aminochinolin genau bekannt sein muß. Wie schon erwähnt, lagen praktisch alle zu untersuchenden Aminochinoline als Salze der Naphthalindisulfonsäure (NDS) vor. Aus den in Kapitel 3.3.3. diskutierten Gründen, schien es daher ratsam, mit Hilfe von Ionenaustauschern alle 6-Aminochinoline in ihre Hydrochloride zu überführen. Es wurden daher die NDS-Salze der Aminochinoline in Wasser gelöst, mit einer äquimolaren Menge HCl versetzt, über einen Cl^- beladenen stark basischen Anionenaustauscher gegeben und auf ein definiertes Volumen verdünnt. Der Gehalt dieser so erhaltenen Stammlösung ist selbstverständlich nur unzureichend genau bekannt, so daß mehrere Gehaltsbestimmungen notwendig sind. Dazu wären wiederum große Mengen an Aminochinolin erforderlich. Teilweise standen aber nur geringe Substanzmengen zur Verfügung (ca 100 mg). Pro Untersuchung sollte daher der Verbrauch an Substanz so gering wie möglich gehalten werden. Dies konnte erreicht werden, wenn mit der, nach dem Ionenaustausch gewonnen Stammlösung mehrere Versuche durchgeführt wurden. Dabei wurden jeweils aus ein und derselben Probe (0,015 mmol in 4 ml) folgende Bestimmungen durchgeführt:

1. genaue Bestimmung der **Einwaage**
2. Berechnung der **pK_a -Werte** des eingesetzten Aminochinolins
3. Untersuchung der **Oxidationsgeschwindigkeit**.

6.2.1.1. Kapazitätsbestimmung der Ionenaustauscher

Für Serienanalysen ist es zweckmäßig in Vorversuchen die Anwendungsmöglichkeit des Ionenaustauschers festzustellen. Zum einen wurde die Kapazität bestimmt und zum anderen sollte aus Kostengründen die Regenerierbarkeit getestet werden. Das Anion der Naphththalindisulfonsäure (NDS) mußte gegen Cl^- ausgetauscht werden. Eingesetzt wurde der stark basische Anionenaustauscher Typ I Cl^- -Form Lewatit^R M5080 p.a. von der Firma Merck (Art 5255). Als Testsubstanz für die Bestimmung der Austauschkapazität wurde das Di-Natriumsalz der NDS eingesetzt.

Dieses Salz zeigt im UV-Spektrum ein Absorptionsmaximum bei 288 nm. NDS fluoresziert intensiv. Bei einer Anregung von 284 nm konnte ein Maximum der Emission bei 334 nm gefunden werden. Eine fluorimetrische Bestimmung ist daher vorzuziehen, da sie die Bestimmung geringerer Konzentrationen gestattet. Die Messung erfolgte mit einem Gerät der Firma Perkin Elmer.

Versuchsbeschreibung:

3 g Anionenaustauscher wurde mit 50 ml 1N HCl angeschwemmt und in eine Chromatographiesäule gefüllt. Mit 20 ml Wasser wurde neutral gewaschen. Die Säule war über einen Teflonschlauch direkt an die Durchflußküvette des Fluorimeters angeschlossen. Bei Durchfluß von Wasser stellt man den Servogor-Schreiber, der an das Fluorimeter angeschlossen war, auf 0. Anschließend wurde eine

0,1 M Lösung der Testsubstanz über die Säule gegeben. Nach 22 ml (Meßzylindergenauigkeit) schlägt der Schreiber voll aus, d.h., der Ionenaustauscher kann keine weitere NDS binden.

Daraus ergibt sich für die Kapazität:

1g Austauscher bindet 0,73 mmol Anion der Naphthalindisulfonsäure.

Einstellung am FLuorimeter PE 3000 mit Durchflußküvette

Geschwindigkeit des Schreiber:	60 cm/h
Excitation:	284 nm
Emission:	334 nm
Verstärkung:	1
Excitation Spaltöffnung:	2,5
Emission Spaltöffnung:	2,5
Durchflußgeschwindigkeit ca:	6 ml/10 min.

6.2.1.2. Regenerierbarkeit des Anionenaustauschers

Frühere Versuche mit dem stark basischen Anionenaustauscher hatten ergeben, daß nach einem Austausch von Chloridionen gegen Sulfationen ohne großen Aufwand eine Regenerierung möglich war. Nach Absättigung mit dem Anion der NDS gelang dies nicht mehr. NDS²⁻ wird wohl durch hohe Adsorptionskräfte, die neben der Ionenbindung beim Austausch eine Rolle spielen, so stark gebunden, daß der Ionenaustauscher nach dem Gebrauch verworfen werden mußte.

6.2.1.3. Konzentration der Untersuchungslösung

Ziel war es, pro Versuch mit 0,015 mmol Aminochinolin auszukommen. Der Multi-Dosimat kann im Verbund mit einer 5 ml-Bürette als minimalen Dosierschritt 1,0 μ l ausstoßen (minimaler Ausstoß 1/10 000 vom Bürettenvolumen). Die Anzahl an Meßpunkten ist damit durchaus für die geplanten Bestimmungen ausreichend. Das minimale Anfangsvolumen an Untersuchungslösung beträgt mindestens 4 ml, da in die Lösung 2 Elektroden und der Dosierschlauch eintauchen müssen und deshalb mindestens ein 5 ml Titriergefäß eingesetzt werden muß. Die Lösung ist demnach 0,0037 (0,015 mmol in 4 ml) molar an Aminochinolin. Bei derart niedrigen molaren Konzentrationen sollten alle Gesetzmäßigkeiten für Elektrolytlösungen noch gelten ($c \leq 10^{-3}$ mol/l). Die Aktivitätskoeffizienten für alle beteiligten Ionen würden wenig von 1 abweichen. Für die ersten Planungen schienen Versuche in sehr verdünnten Lösungen besonders günstig. Eine große Überraschung gab es, als in Reihenversuchen mit unterschiedlichem KCl-Gehalt starke Schwankungen der berechneten pK_a -Werte in Abhängigkeit von den Konzentrationen an KCl beobachtet wurden (Tab.2 bis 5). Verantwortlich dafür könnten Diffusionspotentiale an der Glaselektrode sein. Die Diffusionspotentiale sollten bei der Glaselektrode eigentlich vernachlässigbar klein bzw. als konstant anzunehmen sein³⁵⁾. Die pK_a -Werte sollten daher bis auf Abweichungen auf der zweiten Dezimale genau bestimmbar sein. Je größer jedoch die Differenz zwischen der Konzentration an KCl in der Elektrode (immer 3 M KCl) und in der Untersuchungslösung war, desto größer waren die Schwankungen der berechneten pK_a -Werte.

Daraus ergaben sich Konsequenzen für spätere Versuche. Folgende Tabellen zeigen berechnete pK_a -Werte bei unterschiedlichem KCl-Zusatz.

Für $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ wurden Konzentrationen von ca 0,1 mmol eingesetzt, für 1,5 NDS $\cdot 4 H_2O$ ca 0,2 mmol. Die Ionenstärke I ist bei allen Versuchen nur für den KCl-Zusatz angegeben. Untersuchungstemperatur war 25°C. Die Wartezeit zwischen den Dosierungen der Maßlösung betrug 10 Sekunden die Dosiermenge 12 μ l. Bei Hexacyanoferrat-(II) wurde mit HCl titriert, bei NDS mit KOH.

Tab.2 Ergebnisse von $K_4[(Fe(CN)_6)] \cdot 3H_2O$ mit unterschiedlichem KCl-Zusatz

Vers.Nr.	mmol	pK_1	pK_2	pK_3	pK_4	I
N012/118	0,1018	-1,0000	0,6476	2,3492	3,9975	1,0
N012/131	0,1482	-1,0000	-1,0000	1,8596	4,0100	0,3
N012/132	0,0999	-1,0000	-1,0000	1,9329	4,0099	0,1
N012/133	0,1061	-1,0000	1,4327	2,2105	4,0934	0,03
N012/134	0,1200	-1,0000	1,5395	2,2588	4,1359	0,01
N012/109	0,0950	-1,0000	1,6761	2,4316	4,3022	0,00

Tab.3 Ergebnisse von 1,5-NDS $\cdot 4H_2O$ mit unterschiedlichem KCl-Zusatz

Vers. Nr.	mmol	pK_1	pK_2	I_{KCl}
N012/124	0,1681	-1,0000	1,6210	1,0
N012/137	0,1780	-1,0000	1,2512	0,1
N012/138	0,1831	-1,0000	1,2300	0,03
N012/146	0,1675	-1,0000	1,1486	0,01
N012/123	0,1606	-1,0000	1,6288	0,0

Wesentlich stärker als bei den oben angeführten Beispielen wirkte sich eine geringe Ionenstärke bei den basisch alkylierten 6-Aminochinolinen aus.

Tab.4 Ergebnisse von Ni3 12 ohne KCl-Zusatz und bei kleiner Einwaage

Ver.Nr.	mmol	pK_1	pK_2	pK_3
N012/206	0,015	-1,0000	5,7557	9,5713
N012/207	0,015	-1,0000	5,7230	9,4900
N012/208	0,015	-1,0000	5,8208	9,1610
N012/209	0,015	-1,0000	5,8067	9,6366

Tab.5 Ergebnisse von Ni3 12 * 1,5-NDS mit KCl-Zusatz und größerer Substanzeinwaage

Vers.Nr.	mmol	pK_2	pK_2	pK_3	I_{KCl}
N012/149	0,0563	-1,0000	6,2280	10,2356	0,3
N012/150	0,0537	-1,0000	6,2581	10,1527	0,1
N012/151	0,0557	-1,0000	6,3629	10,1861	0,03

EICHHORN gibt für Ni3 12 Einwaage ca 0.05 mmol unter KCl-Zusatz folgende pK_a -Werte an:

pK_{a1} : 0 pK_{a2} : 6,212 pK_{a3} : 10,314 für $I = 0,308$

6.2.2. Herstellung einer carbonatfreien KOH

Die Anwesenheit von CO_2 in der Untersuchungslösung muß, wie in 4.2. verlangt, unbedingt vermieden werden (Bedingung 4 und 5). Besonders störend wirkt sich CO_2 aus, wenn pK_a -Werte bestimmt werden müssen, die in der Nähe der pK_a -Werte der Kohlensäure liegen (pK_a -Werte $\leq$ pK_a -Werte der Kohlensäure). Saure Lösungen können durch Begasen mit Stickstoff CO_2 -frei gemacht werden. Bei einer alkalischen Lösung ist dies nicht möglich. Die pK_a -Bestimmungen wurden deshalb so durchgeführt, daß saure, N_2 -begaste Lösungen mit carbonatfreier KOH titriert wurden. Es wurde 0,1 N KOH verwendet anstelle der sonst in der Analytik üblichen 0,1 N NaOH, da die verwendete Ag/AgCl-Bezugselektroden KCl als Elektrolyt enthalten, und weil bei Messungen hoher pH-Werte Kaliumionen die Meßwerte weniger stark beeinflussen als Na^+ -ionen (Alkalifehler¹⁾).

6.2.2.2. Herstellung der KOH

Die Firma Baker³⁾ bietet KOH-Ampullen zur Herstellung einer carbonatfreien 0,1 N KOH an. Bei der Herstellung einer Maßlösung aus diesen Ampullen ist ein völliger CO_2 -Ausschluß aus der Luft schwierig. Es ist zu erwarten, daß nur carbonatarme KOH erhalten wird.

Die carbonatfreie KOH wurde nach einem von ALBERT beschriebenen Verfahren^{1,16)} hergestellt. Danach wird eine KOH mit Ba(OH)_2 versetzt. Vom ausgefallenen BaCO_3 wird die Lösung abgehebert. Die

in der Lösung enthaltenen Barium Kationen werden gegen Kalium-Ionen ausgetauscht, indem die Lauge über einen K^+ -beladenen Kationenaustauscher gegeben wird. Abb.15 zeigt die zur Herstellung der carbonatfreien KOH verwendete Apparatur. In einem 2 l-Rundkolben werden 11.2 g KOH p.a. in frisch bidestilliertem Wasser gelöst. Diese Lösung wird mit $Ba(OH)_2$ versetzt und wie in Abb.15 gezeigt mit einem Stopfen der mit einem Steigrohr und einer Fritte versehen ist, verschlossen. Der zum Druckausgleich erforderliche Ansatzstopfen ist mit einem CO_2 -Adsorptionsrohr O verschlossen. Der Rundkolben ist, wie in der Skizze abgebildet, durch einen Teflonschlauch mit einer Säule verbunden. Nach der Zugabe von $Ba(OH)_2$ wird die Lösung 1 Stunde gerührt und bleibt dann zum Abscheiden des ausgefällten $BaCO_3$ über Nacht stehen. Während dieser Zeit bleibt Hahn A immer in Stellung I (Abb.15).

6.2.2.2. Vorbereiten der Austauschersäule

50 g stark saurer Kationenaustauscher, mit Farbindikator Na^+ beladen (Merck Art 5244 p.a.), wird mit 200 ml 1 N HCl angeschwemmt und in eine Chromatographiesäule gefüllt. Die Säule besitzt ein Volumen von ca 84 ml (Durchmesser 1 cm, Füllhöhe 27 cm). Am Boden der Säule ist eine Glasfritte eingelassen. Mit einem Hahn kann der Durchfluß reguliert werden. Über die mit Kationenaustauscher gefüllte Säule werden 200 ml 1 N HCl gegeben. Der Farbindikator zeigt durch einen Farbwechsel von tiefrot nach gelb an, wann Na^+ quantitativ gegen H^+ ausgetauscht ist. Um die Säule mit K^+ Ionen zu beladen, gibt man ca 2 l 0,2 N KCl über den

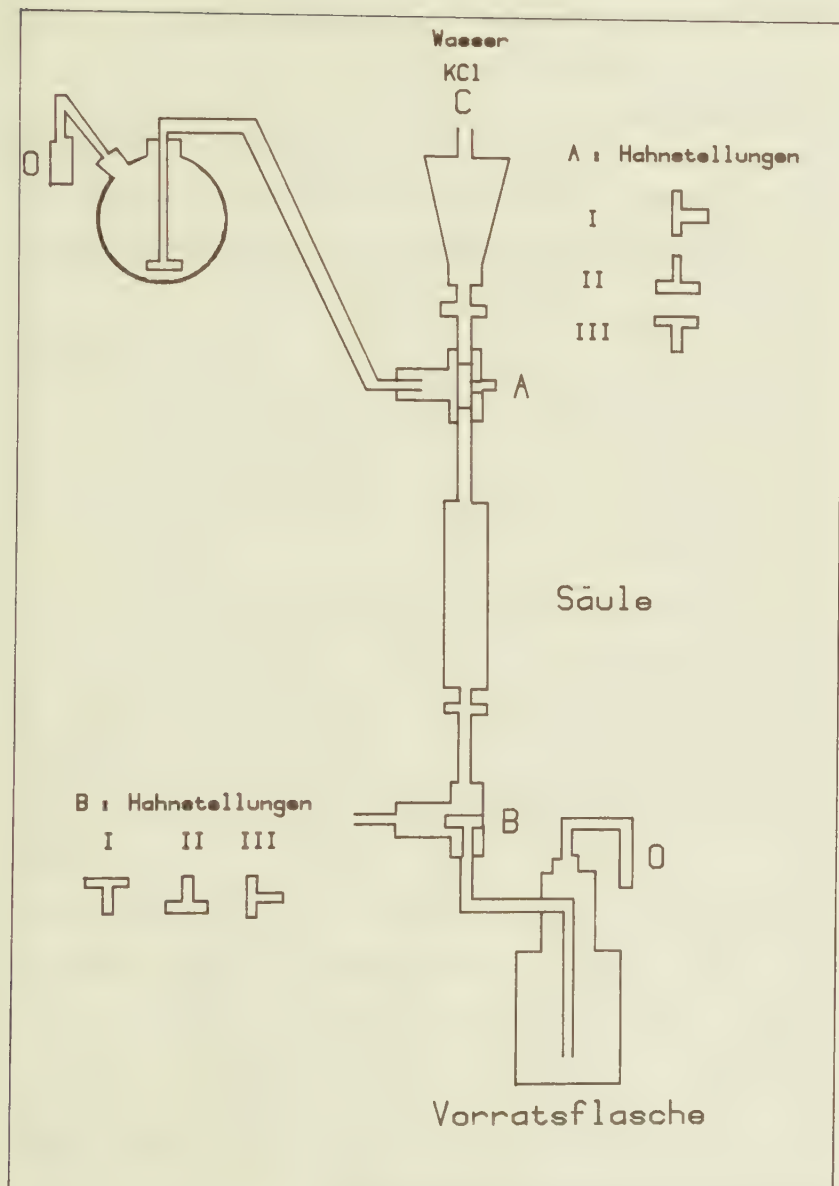


Abb.15

Ionenaustauscher (Farbwechsel von gelb nach tiefrot). Das Eluat muß denselben pH-Wert zeigen, wie die KCl-Lösung. Mit ca 1 l frisch destilliertem Wasser wird überschüssiges KCl aus der Säule gespült. Die Kontrolle wird über Cl^- -Nachweis mit Silbernitrat geführt. Während dieser Vorbereitungen erfolgt gleichzeitig das Begasen der Vorratsflasche mit N_2 (Stellung I des Dreiwegehahns B). Die KOH kann mit einer Wasserstrahlpumpe (in C) angesaugt werden, bis der Teflonschlauch gefüllt ist und die Lösung in den Trichter steigt. Dann wird Hahn A in Stellung III und gleichzeitig Hahn B in Stellung II gebracht. Die ersten 400 ml Eluat werden verworfen. Anschließend wird die carbonatfreie KOH im Vorratsgefäß, das ebenfalls mit einem CO_2 -Adsorptionsrohr versehen ist, aufgefangen (Hahn B in Stellung III).

Glas wird durch Laugen angegriffen. Aus in Glasflaschen aufbewahrten Laugen bilden sich daher häufig Ausfällungen von Silikaten. Um dies zu vermeiden, wurde die 0,1 N KOH zu Beginn unserer Versuche in Polyethylenflaschen aufbewahrt. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zum Ausschluß von CO_2 zeigte es sich, daß die 0,1 N KOH nach mehrmonatiger Aufbewahrungszeit carbonathaltig war. Da eine Diffusion von CO_2 durch Polyethylen nicht völlig auszuschließen ist, wurden sie durch Glasflaschen ersetzt. Als Schwachstelle erwiesen sich an der Bürette die Verbindungsstücke zwischen Glas und Schläuchen. Diese waren früher verklebt und wurden undicht, wenn Maßlösung mit dem Klebstoff in Kontakt kam. So konnten Luftblasen in das System gelangen. Dieser Fehler wurde von der Firma Metrohm behoben. Die Teile sind jetzt verschraubt. Die Abdichtung erfolgt über einen teflonummantelten O-Ring.

6.2.2.4. Einstellung des Faktors

Als Urtitersubstanz wurde Kaliumhydrogenphthalat genommen, das gut gemörsert 2 Stunden, bei 110° getrocknet wurde. Die Einwaage betrug ca 0,5 mmol bei Titrationen mit der 5 ml Bürette. Die Faktoreinstellung wurde mit dem Titroprocessor durchgeführt.

Versuchsbedingungen:

0,5 mmol Einwaage werden in 15,0 ml frisch bidestilliertem Wasser gelöst.

Stickstoffbegasung

Dosierung: variabel

Wartezeit: pH Drift 0,05 Delta pH/min

Meßtemperatur: 25° C

Aus fünf Bestimmungen wurde die Normalität der KOH ermittelt. Die Abweichungen der Einzelwerte war in der Regel so gering, daß der Mittelwert aus allen Versuchen als Normalität angenommen wurde.

Beispiel:

0,12386 N

0,12250 N

0,12235 N

0,12239 N

0,12235 N

Mittelwert: 0,12269 N

6.2.3. Begasung mit Stickstoff

Alle Versuche (Punkt 5,6 und 7 Kap.4.2.) mußten unter Ausschluß von CO_2 und Luftsauerstoff durchgeführt werden. Alle Reagenzien wurden mit frisch bidestilliertem Wasser hergestellt. Die Versuche wurden unter N_2 -Begasung durchgeführt. Um eventuelle Spuren von CO_2 und O_2 aus dem Stickstoff zu entfernen wurde er durch drei hintereinandergeschaltete, thermostatisierte Waschflaschen geleitet. Die erste enthielt 10 N NaOH, die zweite enthielt eine Lösung, die 10 mol NaOH und 1 mol Na_2SO_3 im Liter enthielt. Es erwies sich als zweckmäßig in den N_2 -Strom eine zuverlässige Überdrucksicherung einzubauen. Dazu wurde ein, mit Wasser gefülltes Steigrohr (1,5 m lang, Innendurchmesser 10 mm, am oberen Ende erweitert) vor die erste Waschflasche geschaltet. Mit einem Haarnadelventil an der Gasflasche kann eine Feinregulierung des Gasstromes erfolgen.

6.2.4. Thermostatisierung

Alle Untersuchungen wurden bei konstanten Temperaturen ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) durchgeführt. Es wurden temperierbare Doppelwandgefäße verwendet. Die Temperatur im Meßgefäß wurde mit einem Thermometer kontrolliert. Bei den ersten Versuchen zeigte sich, daß es Schwierigkeiten bereitete, die am Thermostaten eingestellte Temperatur auch im Reaktionsgefäß aufrecht zu erhalten, sofern die Versuchstemperatur stark von der Raumtemperatur abwich. Diese Schwierigkeit konnte durch die Verwendung von Schläuchen mit möglichst großem Innendurchmesser (10 mm und ohne Verzweigung) behoben werden.

6.2.5. Eichung der Glaselektrode

Die Glaselektroden wurden mit Hilfe von DIN-Puffern¹²⁾ geeicht. Zwischen den gemessenen pH-Werten pH(M) und der im DIN-Normblatt festgelegten pH-Skala pH(S), die auf Messungen mit Standardpuffern basiert, besteht folgender Zusammenhang¹⁴⁾:

$$\text{pH(S)} = \frac{s}{\sigma} \left[\text{pH (M)} - 7 \right] + \text{pH0}$$

pH0: Potentialnullpunkt

σ : Elektrodensteilheit

s : theoretischer NERNST Faktor $s = R \cdot T / F$

Zur Festlegung der Elektrodenfaktoren wurde die Eichung mit jeweils 7 Standard-DIN-Puffern durchgeführt. Die Puffer wurden ausschließlich mit frisch bidestilliertem Wasser und p.a. Substanzen bei 25°C hergestellt. Sie wurden im Kühlschrank aufbewahrt und nicht länger als 2 bis 4 Wochen verwendet.

Folgende Puffer wurden verwendet:

- | | | |
|-------|--------|--|
| 1. pH | 1,679 | |
| 2. pH | 3,557 | |
| 3. pH | 4,008 | Die Puffer pH 3,557 (Schimmelbildung) und |
| 4. pH | 6,865 | pH 12,454 (CO ₂ -Aufnahme aus der Luft, |
| 5. pH | 7,413 | Ausfällung von CaCO ₃) sind besonders |
| 6. pH | 9,180 | instabil. |
| 7. pH | 12,454 | |

6.2.5.1. Durchführung der Eichung

Zu Beginn der Eichung zeigt der Rechner folgendes an:

Programmteil: Glaselektrode: Eichung mit DIN-Puffern

Einstellung von pH-Meter 605 für alle Messungen (pH-Eichung und Titration):

Drehknopf $t/^{\circ}\text{C}$ immer auf 25 Grad (auch bei anderen Meßtemp.)

Drehknopf dU/dpH immer auf 1.0

Druckknopf stand by drücken!

Druckknopf pH drücken!

mit Drehknopf Ucomp Anzeige auf 7.000 einstellen

Druckknopf meas drücken!

Einstellung von pH-Meter 632 für alle Oxidationsversuche:

Drehknopf $t/^{\circ}\text{C}$ immer auf 25 Grad (auch bei anderen Meßtemp.)

Drehknopf dU/dpH immer auf 1.0

Druckknopf stand by drücken!

Druckknopf U/mV drücken!

mit Drehknopf Ucomp Anzeige auf .000 einstellen

Druckknopf meas drücken!

WÄHREND DER GESAMTEN EICHUNG UND DER ANSCHLIESSENDEN TITRATION DARF AN DER GERÄTEEINSTELLUNG NICHTS VERÄNDERT WERDEN!

Die Geräte werden dann, wie oben angewiesen eingestellt. Ca 5 ml Pufferlösung werden in einem thermostatisierten Gefäß (5 ml von Metrohm) unter Rühren 5 Minuten begast. Die Rührgeschwindigkeit wurde so gewählt, daß keine Luftblasen mit eingerührt wurden. Die Temperatur wird direkt in der Pufferlösung gemessen. Während der pH-Messung erfolgt die Stickstoffbegasung nur noch an der Oberfläche der Meßlösung. Die Glaselektrode wird vor dem Einbringen in die Meßlösung gut mit Wasser abgespült und mit Filterpapier vorsichtig abgetupft. Die gemessenen pH-Werte werden nach konstanter Potentialeinstellung direkt vom Rechner übernommen und

abgespeichert. Pro Puffer dauert die Messung ca 4 Minuten. Das Aufnahmeprogramm von NICKEL ist so angelegt, daß vor jedem Versuch eine Abfrage der Standard-Puffer erfolgt. Es wird dadurch eine Standardisierung bei der Auswertung erreicht. Damit nicht unmittelbar vor jedem Versuch die Eichung der Glaselektrode erfolgen muß, bietet das Programm neben einer direkten Meßwertübernahme auch die Möglichkeit der Eingabe der Eichwerte per Hand. Normalerweise wurde die Elektrodeneichung mit Hilfe der Eichpuffer täglich durchgeführt. Aus den Standard-pH-Werten und den gemessenen pH-Werten kann die Steilheit B der Elektrode, der Korrelationskoeffizient R und das Asymmetriepotential A berechnet werden. Folgendes Beispiel zeigt den Rechnerausdruck einer Elektrodeneichung:

1. Datum: 01.12.1981 08:10:20 h
2. Untersucher: Schlerf Gabriele
3. Meßtemperatur: 25.0 Grad C

Verwendete Eichpuffer: pH-Werte direkt vom Rechner übernommen

1.	Eichpuffer	pH-theor.: 1.679	pH-gef.: 1.740
2.	Eichpuffer	pH-theor.: 3.557	pH-gef.: 3.620
3.	Eichpuffer	pH-theor.: 3.776	pH-gef.: -----
4.	Eichpuffer	pH-theor.: 4.008	pH-gef.: 4.068
5.	Eichpuffer	pH-theor.: 6.865	pH-gef.: 6.864
6.	Eichpuffer	pH-theor.: 7.413	pH-gef.: 7.414
7.	Eichpuffer	pH-theor.: 9.180	pH-gef.: 9.148
8.	Eichpuffer	pH-theor.:10.012	pH-gef.: -----
9.	Eichpuffer	pH-theor.:12.454	pH-gef.: 12.523

pH berechnet für:
 25.0 Grad C
 1.679 3.557 3.776 4.008 6.865 7.413 9.180 10.012 12.454
 pH-gef.
 1.740 3.620 4.068 6.864 7.414 9.148 12.513

pH-korr. = A + B*(pH-gem), R: Korrelationskoeffizient
 A: -.05760 B(Elektrodensteilheit: 1.00424 R: .99995

Die Berechnung von A, B und R erfolgt nach den aus der Statistik geläufigen Gleichungen (20)-(22)⁵⁴.

$$B = \frac{\sum xy - \frac{\sum x + \sum y}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}} \quad (20)$$

$$A = \frac{\sum y - B \sum x}{n} \quad (21)$$

$$R = \frac{\sum (x - \bar{x}) (y - \bar{y})}{\sqrt{(\sum (x - \bar{x})^2) (\sum (y - \bar{y})^2)}} \quad (22)$$

Die pH-Werte der Eichpuffer sind stark temperaturabhängig.

Theoretische pH-Werte der Eichpuffer bei verschiedenen Temperaturen:

25 Grad C	1.679	3.557	4.008	6.865	7.413	9.180	12.454
35 Grad C	1.688	3.549	4.024	6.844	7.389	9.102	12.133
15 Grad C	1.627	-----	3.999	6.900	7.448	9.276	12.821

Die Eichung der Glaselektrode muß daher bei gleicher Temperatur erfolgen wie die Versuchsdurchführung.

Über die Lebensdauer einer Glaselektrode kann man, nach unserer Erfahrung, keine generelle Aussage machen. Die Abweichungen der Elektrodenparameter von Elektrode zu Elektrode waren sehr unterschiedlich. Eine Glaselektrode sollte ca 1 Jahr brauchbar sein. Es

konnte allerdings auch beobachtet werden, daß zum ersten Mal eingesetzte Elektroden von vornherein große Abweichungen zeigten. Offensichtlich spielt dabei die Lagerzeit eine Rolle. Damit sich das Potential der Vergleichselektrode nicht ändert, muß die Elektrode im selben Leitelektrolyten aufbewahrt werden, mit dem sie gefüllt ist. Die 3 M KCl-Leitsalzlösung im Inneren der Elektrode muß regelmäßig ergänzt bzw. ausgetauscht werden.

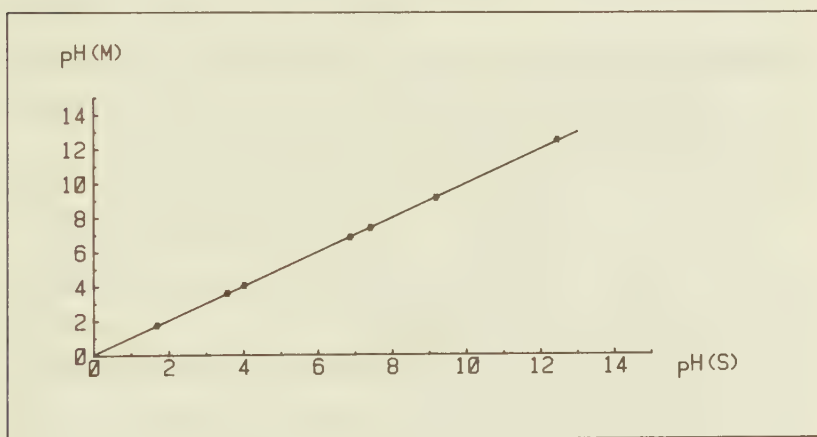


Abb. 16

$$\text{pH}[S] = \text{pH}[M]$$

Steigung B : 1.00121 Gleichung (20)

Asym.Pot. A : -.05691 Gleichung (21)

Korrelationskoeff.: -.99997 Gleichung (22)

$$\text{pH}_{\text{kor.}} = A + B * \text{pH}[M]$$

6.3. Versuchsdurchführung

6.3.1. Dokumentation der Versuchsbedingungen

Das Programm von NICKEL schickt grundsätzlich jeder Operation mit dem Rechner die Frage voraus, welches Programm eingelesen, bzw. durchgeführt werden soll. Es besteht die Möglichkeit zwischen 10 Arbeitsgängen zu wählen. Folgendes ist möglich (Rechnerausdruck):

Programm P-E/P-T zur Berechnung von pKa-Werten
AUTOST N070 Fassung vom 23.12.1982

0. Glaselektrode: Eichung mit DIN-Puffern
1. Dateneingabe: Berechnung von Titrationskurven
2. Dateneingabe: Berechnung von pKa von Säuren, Basen, Ampholyten
Titrationsdaten (pH,ml) von Hand einzugeben
3. Dateneingabe: Berechnung von pKa von Säuren, Basen, Ampholyten
Titrationsdaten (pH,ml) werden direkt vom Rechner übernommen
4. Dateneingabe: Oxidationsversuche
Titrationsdaten (pH,ml) von Hand einzugeben
5. Dateneingabe: Oxidationsversuche
Titrationsdaten (pH,ml) werden direkt vom Rechner übernommen
6. Berechnung von Titrationskurven
7. Berechnung von pKa von Säuren, Basen, Ampholyten
8. Oxidationsversuche: Auswertung
9. Änderung bereits gespeicherter Titrationsdaten
10. N-KOH Faktorbestimmung

Beispiel 5. Dateneingabe Oxidationsversuche.

Titrationsdaten (pH,ml) werden direkt vom Rechner übernommen.

Das Analysenprotokoll wird so abgefaßt, daß bei der Versuchsdurchführung keine wesentlichen Dinge vergessen werden können, und daß die Dokumentation der Versuchsbedingungen so angelegt ist, daß auf einen Blick alle Arbeitsbedingungen bzw. Arbeitsgänge nachvollzieh-

bar sind. Vor jeder Untersuchung, ob pK_a -Bestimmung oder Oxidation, muß die Eichung der Glaselektrode stehen. Die Eichung kann per Hand erfolgen oder sie wird unmittelbar vor dem Versuch durchgeführt. Die Daten werden dann direkt vom Rechner übernommen. Nach Beendigung der Eichung steht die Frage nach der Richtigkeit der Pufferwerte. Bei Fehlern besteht eine Änderungsmöglichkeit. Ist alles korrekt, erfolgt die Berechnung der Elektrodenparameter. Anschließend werden die Werte ausgedruckt und abgespeichert.

Während der Programmteil POE zur Durchführung der Versuche eingelesen wird, kann der Versuch vorbereitet werden.

6.3.2. Vorbereitung der Untersuchungslösung

Die nach 6.2.1. hergestellten HCl-sauren Lösungen der 6-Aminochinoline werden mit einer Eppendorf-Meßpipette ins Titriergefäß eingebracht. Ein Überschuß an HCl wird aus dem Multi-Dosimat zudosiert und das Volumen wird abgelesen. Mit frisch bidestilliertem Wasser aus der Dispensette wird auf das gewünschte Meßvolumen aufgefüllt. Durch Zusatz von 3 N KCl kann eine gewünschte Ionenstärke eingestellt werden. Die Titriergefäße von Metrohm sind mit einem Deckel, der 5 Bohrungen besitzt, verschließbar. In unserem Fall werden alle Bohrungen für Elektroden, Dosierschläuche und Begasungsschläuche gebraucht, so daß alle Öffnungen während des Versuchs verschlossen und abgedichtet sind. Die Untersuchungslösung wird unter ständigem Rühren mit N_2 begast. Dabei taucht der Begasungsschlauch in die Lösung ein. Die kombinierte Glaselektrode

soll so plaziert werden, daß sie am Rand des Titriergefäßes in die Lösung eintaucht. Das Diaphragma soll im Strömungsschatten des Rührwirbels positioniert sein und möglichst weit von der Eintauchstelle der Bürettenspitze in die Meßlösung entfernt sein, so daß die Titrierlösung mindestens einmal durchgerührt wird, ehe sie an die Glaselektrode gelangt. Die Bürettenspitze vom Dosimaten links (Abb.13), mit 0,1 N KOH und die vom Dosimaten rechts, mit 1 N HCl, werden in die Untersuchungslösung eingebracht. Beide Büretten müssen vorher blasenfrei gespült sein. Während der gesamten Vorbereitungszeit wird bereits thermostatisiert. Ist die Vorbereitung des Versuchs soweit abgeschlossen, kann die Aufnahme des Analysenprotokolls mit dem Rechner erfolgen. Dies geschieht im Dialogverfahren.

6.3.3. Erstellung des Analysenprotokolls mit dem HP 9845 A und Durchführung der Titrationen

Teil 1 des Aufnahmeprogramms trägt die Überschrift:

"Berechnung von pK_a -Werten Programmteil Dateneingabe
Daten pH/ml werden direkt vom Rechner übernommen"

Im Kassettenlaufwerk T14 muß sich eine Kassette mit der Bezeichnung O-Nxxx befinden. Nur Kassetten die diese Bezeichnung tragen sind zur Aufnahme von Titrationsdaten für die Oxidationsversuche initialisiert⁴⁸⁾.

Dialog mit dem Rechner:

Jede Antwort wird mit der Taste **CONT** abgeschlossen.

Büretten: links KOH, rechts HCl? Ja=1 Nein=0

Büretten 655,pH-Meter-605; 632 einschalten! CONT

Daten während der Eingabe ausdrucken? Ja=1 Nein=0

1. Datum (nur Jahreszahl)?

2. Untersucher?

3. Versuch-Nr?

Laborjournal Nr. und S. eingeben, wo alle Angaben zu dem Versuch genau beschrieben sind.

Obligate Schreibweise Versuch-Nr.: Nxxx/yyy

z.B.: N012/078 für Laborj.Nr.N12 S.78

4. Analysenname (maximal 100 Buchstaben)

5. Analyse Summenformel

6. Substanz-Typ: Bitte wählen 1. oder 2. oder 3. CONT

Bei der Frage nach dem Substanztyp ist immer nach dem Bestandteil der Analysesubstanz gefragt, der mit Protonen eine Gleichgewichtsreaktion eingehen kann. zB:

1. Säuren: H_3PO_4 , Na_3PO_4 , NaOH !

2. Basen: NH_3 , NH_4Cl

3. Ampholyte: Glycin, Glycin-Na, Glycin-HCl
(bei Antwort = 2 folgt)

7. Analyse Base Anzahl basischer Gruppen?

8. Analyse 0. Neutralstoff

1.Salz mit einwert. starker Säure (zB HCl)

2.Salz mit mehrwert. o. schw. S. (NDS, Essigs.)

Bitte wählen 0-2

8a Analyse Schätzwerte für pKa?

Schätzwerte für alle pKa-Werte bei 25.000! Grad C
in beliebiger Reihenfolge eingeben

9. Molmasse: Analyse?

Die Einwaage bzw. zugesetzte Menge kann auf drei Arten eingegeben werden:

1. in mg
2. in mmol
3. in ml einer x-MLsg

Bitte wählen: 1. oder 2. oder 3. CONT (für 1 gilt)

10. Analyse: Einwaage mg?

11. KCl-Zusatz? Ja=1 Nein=0?

13. K₄(Fe(CN)₆)*3H₂O-Zusatz Ja=1 Nein=0

(Abfrage der Eingabe s.Analyse)

15. K₃(Fe(CN)₆)? Ja=1 Nein=0

(Abfrage s. Analyse)

17. Enthält die Analyse weitere Elektrolyte (außer KCl, HCl, KOH)?

Ja=1 Nein=0

Seitenkette (Substanztyp s. Analyse)

18. Seitenkette Substanztyp: Bitte wählen: 1. oder 2. oder 3. CONT

19 Seitenkette Base Anzahl basischer Gruppen?

19a Seitenkette: Möglichst genaue Werte für pKa?

Die selben Fragen wie für die Seitenkette folgen für
o-Chinon und p-Chinon.

24. Maßlösung: KOH=1 HCl=2?

25. KOH Normalität N?

26. Bürette rechts: (1,5,10 oder 20) ml? CONT

27. Bürette links: (1,5,10 oder 20) ml? CONT

29. Mikrol.KOH pro Titrationsschritt Titration?

30. Mikrol.KOH pro Titraionsschritt Oxidation?

32. Titration: pH-Messung nach jeder KOH-Zugabe konstant nach
(2-300) sec?

34. Oxidation: pH-Messung nach jeder KOH-Zugabe konstant nach (2-300) sec?
35. Analyse unter Zusatz von HCl gelöst? Ja=1 Nein=0 (bei 0)
36. Analyse: Temperatur Grad C?
37. Analyse: Startvolumen V0ml?
38. Analyse: N₂-Begasung? Ja=1 Nein=0

Nach Abschluß dieses Dialogs wird die Bürette automatisch gefüllt. Währenddessen muß man den Begasungsschlauch aus der Untersuchungslösung ziehen, so daß die N₂-Begasung nur noch über der Flüssigkeitsoberfläche erfolgt. Dann schließt sich automatisch die erste pH-Messung und Dosierung an. 400 Meßpunkte werden im Titrationsverlauf registriert und abgespeichert, genügend Zeit, um inzwischen die Lösungen der Hexacyanoferrate herzustellen.

Unmittelbar auf diese erste Titration folgt Teil 2 des Programms, die Aufnahme der Oxidationsdaten. Damit auch hier kein Arbeitsgang unterlassen wird, geht der Dialog mit dem Rechner weiter. Er gibt die Anweisung, den Ansatz mit HCl bis pH < 3 anzusäuern, fragt nach der Menge und der Normalität der HCl. Dann fordert er den Untersucher auf, die vorher eingegebene Menge an Hexacyanoferrat-(II) und (III) zuzugeben. Nach Zugabe des Oxidationsmittels muß das Programm **sofort** mit CONT fortgesetzt werden.

Wie in Teil 1 werden 400 Meßpunkte aufgenommen und abgespeichert. Während des Dialogs kommt nach jeweils ca 3 Eingaben eine Frage "a bis b fehlerfrei?". Dies ermöglicht die Änderung eventuell falsch eingegebener Daten. Dies ist notwendig, da die Oxidationsversuche sehr zeitaufwendig (bis zu 8 Stunden) sind und somit falsche Daten sofort berichtigt werden können, ehe ein Versuch gestartet wird.

6.3.3.1. Ausdruck eines Versuchsprotokolls

Programm: POE (NO01) Fassung 05.12.1982

*** Berechnung von pK_a -Werten Programmteil Dateneingabe ***
 *** Daten pH/ml werden direkt vom Rechner übernommen ***

1.	Datum 07.12.1982	19:47
2.	Untersucher	Schlerf G.
3.	Versuch-Nr.	N012/252
4.	Name	6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)- 4,5,8,-trimethoxy-2-methylchinolin

ANALYSE

5.	Name	Ni 47
6.	Summenformel	C22H35N3O3
7.	Substanz-Typ:	Base
8.		3 basische Gruppen
9.	Einwaage:	Neutralstoff
pKa: 10.200 6.360 -1.000		
10.	Molmasse	389.500
11.	Einwaage	77.7500

KCl-Zusatz

12.	Einwaage	0.1500 ml
13.	3.000000 M-Lösung	

$K_4(Fe(CN)_6)$

14.	Einwaage	1.0000 ml
15.		0.200000 M-Lösung

$K_3(Fe(CN)_6)$

16.	Einwaage	5.0000 ml
17.		0.200000 M-Lösung
18.	ELEKTROLYT-ZUSATZ	0

Seitenkette

19.	Summenformel	C9H21N2
20.	Substanz-Typ:	Base
21.		2 basische Gruppen

pKa 10.740 9.100

o-Chinon

22.	Summenformel	C12H11NO4
23.	Substanz-Typ	Base
24.		1 basische Gruppe

pKa 2.300

p-Chinon

25.	Summenformel	C20H29N3O3
26.	Substanz-Typ	Base
27.		3 basische Gruppen

pKa 10.200 2.000 0.500

28.	Maßlösung	KOH
29.	.109250 N	
30.	Bürette rechts:	5.0 ml
31.	Bürette links:	20.0 ml
32.	Zugabe:	Volumina konstant 20 Mikrol KOH pro Titrationsschritt: 40 Mikrol KOH pro Titrationsschritt
35.	Titration:	Wartezeit konstant
36.		6 sec
37.	Oxidation	Wartezeit konstant
38.		60 sec
39.	Analyse	gelöst unter HCl-Zusatz
40.	Temperatur	25.0 Grad C

7. Auswertung der Versuche

7.1. Programmteil pKa-Bestimmung

7.1.1. Berechnung der genauen Substanzeinwaage

Die Berechnung von pKa-Werten einer Substanz aus Titrationskurven setzt eine genaue Kenntnis ihrer Einwaage voraus. Die im Protokoll angegebene Einwaage kann aus folgenden Gründen nur als Schätzwert angesehen werden:

1. Die untersuchten Salze der Aminochinoline besitzen zum Teil keine stöchiometrische Zusammensetzung (NDS-Salze), sie sind ferner zum Teil hygroskopisch (Kap.3.3.3.)
2. Die Konzentrationen der nach dem Ionenaustausch gewonnenen Stammlösung ist nur annähernd genau bekannt.
3. Die Einwaage pro Untersuchung ist mit ca 0,015 mmol so klein, daß ein erheblicher Wägefehler mit einkalkuliert werden muß.

Für die Berechnung der pKa-Werte ist es daher notwendig, vorweg die exakte Einwaage an Aminochinolin aus der Titrationskurve zu berechnen. Vorausgesetzt wird, daß die Normalität der Maßlösung ganz genau stimmt. Meist zeigen die Titrationskurven der untersuchten Substanzen 2 ausgeprägte Potentialsprünge. Es wird angenommen, daß der KOH-Verbrauch zwischen beiden Potentialsprüngen je nach Substanztyp 1, 2 oder 3 Äquivalenten der Einwaage entspricht. Aus der ersten Ableitung der Titrationskurve kann man die größten Potentialsprünge berechnen. Die Potentialänderung Δp zwischen 2 Meßpunkten der Titrationskurve wird nach folgender Formel

berechnet (4). Diese Formel ist geeignet für die Zeichnung der ersten Ableitung der Titrationskurve sowohl bei konstanten als auch variablen Zudosierungen von Maßlösung.

$$Dp(I) = \frac{(pH(I) - pH(I-1)) * Mol * Vol}{(V(I) - V(I-1)) * Nvol} \quad (4)$$

Variablenliste:

I	: Meßpunkt Nr.
I=0	: Meßpunkt 0, pH-Wert vor der ersten Zugabe von Maßlösung
pH(I)	: pH am Meßpunkt Nr. I
Mol	: Einwaage an Analysensubstanz in mmol
Vol	: verwendete Maßlösung Vol=1:KOH Vol=-1: HCl
V(I)	: ml Maßlösung verbraucht bis Meßpunkt I
Nvol	: Normalität N der Maßlösung
NpH	: Anzahl der Meßpunkte
Max	: Maximaler Wert von Dp(I)
Min	: Minimaler Wert von Dp(I)
Vol 50	: 50% des Äquivalentverbrauches zur Titration von Mol

Nach dem ersten Durchgang der Dp(I)-Berechnung wird für eine zweite Berechnung dieser Werte der Kurvenbereich von Max-Vol50 bis Max+Vol50 ausgespart. Der verbliebene Kurventeil muß nun den zweitgrößten Potentialsprung enthalten, der nun wie beim ersten Rechendurchgang ermittelt wird.

Die Einwaage einer Substanz mit einem pKa-Wert, deren Titrationskurve einen deutlichen Wendepunkt zeigt, läßt sich aus dem Verbrauch V(U) an Maßlösung bis zum Umschlag berechnen:

$$\text{Mol2} = V(U) * N_{\text{vol}}/I \quad (5)$$

Bei Substanzen mit mehreren pKa-Werten wird erst überprüft, wie viele Äquivalente Maßlösung bis zum Punkt U verbraucht werden. In Gleichung (5) wird dazu I in INTEGER-Schritten (Ganzzahlschritten) zwischen 1 und der Anzahl Na der pKa-Werte so lange variiert, bis folgende Bedingung erfüllt ist:

$$0,8 \text{ Mol} < \text{Mol2} < 1,2 \text{ Mol} \quad (6)$$

Bei den Werten, die außerhalb dieser Bedingung liegen, muß die Einwaage erneut von Hand eingegeben werden. Dadurch ist der Fehler bei der Einwaage auf ± 20% begrenzt.

Die untersuchten 6- und 8-Aminochinoline besitzen in der Regel 3 basische Gruppen und ihre Titrationskurven zeigen meist 2 deutliche Wendepunkte (U1 und U2).

Für die Berechnung der Einwaage ergibt sich daher analog zu (5):

$$\text{Mol2} = (V(U2) - V(U1)) * N_{\text{vol}}/I \quad (7)$$

Auch in diesem Fall muß Gleichung (6) erfüllt sein.

Variablenliste:

Mol	:	mmol Einwaage vom Untersucher angegeben
Mol2	:	mmol Einwaage aus der Titrationskurve berechnet
V(U)	:	Verbrauch ml Maßlösung bis zum Umschlag
Na	:	Anzahl der pKa-Werte der untersuchten Substanz.

Mit der wie oben beschrieben, berechneten Substanzeinwaage erfolgt nun die Berechnung der pKa-Werte.

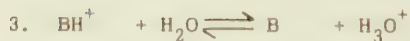
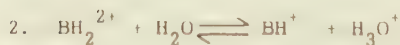
7.1.2. Bestimmung der pK_a -Werte mehrwertiger Säuren und Basen.

Zur Berechnung von pK_a -Werten ist die Kenntnis einiger wichtiger Parameter notwendig.

Dazu gehören:

1. Die molare Konzentration aller Ionen in jedem Kurvenpunkt
2. Die Ionenstärke I
3. Die Aktivitätskoeffizienten aller in der Lösung enthaltenen Ionen.

EICHHORN¹⁶⁾ beschreibt eine Methode, mit deren Hilfe unter Berücksichtigung dieser Parameter die Berechnung der pK_a -Werte möglich ist. Dieses bei EICHHORN beschriebene Verfahren wurde in vielen Punkten abgeändert und verbessert. Die wesentlichen Überlegungen, die zur Berechnung der pK_a -Werte führten, seien im folgenden geschildert. Eine dreiwertige Kationensäure dissoziiert in folgenden 3 Stufen:



Daraus lassen sich die Gleichgewichtskonstanten K_3 bis K_1 be-

rechnen:

$$K_3 = \frac{\langle \text{BH}_2^{2+} \rangle \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle}{\langle \text{BH}_3^{3+} \rangle} = \frac{f_2}{f_3} * \frac{[\text{BH}_2^{2+}] \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle}{\text{BH}_3^{3+}} \quad (8)$$

$$K_2 = \frac{\langle \text{BH}^+ \rangle \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle}{\langle \text{BH}_2^{2+} \rangle} = \frac{f_1}{f_2} * \frac{[\text{BH}^+] \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle}{\text{BH}_2^{2+}} \quad (9)$$

$$K_1 = \frac{\langle \text{B} \rangle \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle}{\langle \text{BH}^+ \rangle} = \frac{f_0}{f_1} * \frac{[\text{B}] \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle}{[\text{BH}^+]} \quad (10)$$

Spitze Klammern: Thermodynamische Aktivität

Eckige Klammern: Molare Konzentration

Für mehrwertige Säuren oder Basen gilt für die Reihenfolge der Werte für K bzw. pK_a :

$$K_1 < K_2 < K_3 < \text{etc.}$$

$$\text{pK}_{a1} > \text{pK}_{a2} > \text{pK}_{a3} > \text{etc.}$$

Während der Titration liegen neben den Ionen, die sich aus der stufenweisen Dissoziation ergeben auch noch andere Ionen vor. OH^- -Ionen und K^+ -Ionen aus der zugesetzten Maßlösung, Cl^- -Ionen, wenn die zu titrierende Substanz als HCl-Salz vorliegt und eventuell K^+ -und Cl^- -Ionen aus zugefügter KCl-Lösung und die, aus Naphthalindisulfonsäure entstehenden 1- und 2-wertigen Anionen HNDS^- und NDS^{2-} .

Grundgedanke der Berechnung ist die Überlegung, daß jede Lösung nach außen elektrisch neutral ist. Positive und negative Ladungen müssen sich daher gegenseitig aufheben.

Die Gleichung für die Elektroneutralitätsbedingung lautet:

$$\left[\text{H}_3\text{O}^+ \right] + \left[\text{K}^+ \right] + \left[\text{BH}^+ \right] + 2 \left[\text{BH}_2^{2+} \right] + 3 \left[\text{BH}_3^{3+} \right] = \left[\text{OH}^- \right] + \left[\text{Cl}^- \right] \quad (11)$$

oder:

$$\left[\text{H}_3\text{O}^+ \right] + \left[\text{K}^+ \right] + \left[\text{BH}^+ \right] + 2 \left[\text{BH}_2^{2+} \right] + 3 \left[\text{BH}_3^{3+} \right] - \left[\text{OH}^- \right] - \left[\text{Cl}^- \right] = 0$$

In Gleichung (11) muß die Protonenkonzentration eingesetzt werden.

Diese ist aus der mit der Glaselektrode gemessenen Protonenaktivität nach Gleichung (12) berechenbar:

$$\langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle = f * \left[\text{H}_3\text{O}^+ \right] \quad \text{oder} \quad \langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle = 10^{-\text{pH}} \quad (12)$$

Dies gilt auch für die OH^- Ionenkonzentration:

$$\langle \text{OH}^- \rangle = f * \left[\text{OH}^- \right] \quad (13)$$

Die OH^- -Aktivität kann aus dem Ionenprodukt des Wassers K_W und der Protonenaktivität mit Hilfe von Gleichung (14) berechnet werden.

K_W ist eine temperaturabhängige Konstante:

Temperatur: 15°C 25°C 35°C

$K_W * 10^{-14}$ 0,4505 1,008 2,089

$$\langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle \langle \text{OH}^- \rangle = K_W \quad (14)$$

Die Berechnung der Ionenaktivitätskoeffizienten erfolgte nach Gleichung (15)^{35)*}:

$$\log f_i = \frac{A z_i^2 \sqrt{I}}{1 + B a_i \sqrt{I}} \quad C * I \quad (15)$$

Darin bedeutet:

I: Ionenstärke

*³⁵⁾ S.191 (82)

a: sog. mittlerer Ionendurchmesser (4Å)

z: Ladungszahlen der Ionen

C: frei wählbare Variable (brauchbare Ergebnisse konnten mit 0,05 erhalten werden).

A und B sind temperaturabhängige Konstanten^{56)*}:

$$A = \sqrt{\frac{2 \pi N_L}{1000}} \frac{e_o^3}{2,303k^{2/3}} \frac{1}{(\epsilon T)^{3/2}} = \frac{1,8246 \cdot 10^6}{(\epsilon T)^{3/2}} \quad (1)^*$$

$$B = \left(\frac{8 \pi N_L e_o^2}{1000 k} \right)^{1/2} \frac{10^{-8}}{(\epsilon T)^{1/2}} = \frac{50,29}{(\epsilon T)^{1/2}} \quad (2)^*$$

$$\epsilon_t = 87,740 - 0,40008 t + 9,398 \cdot 10^{-4} t^2 - 1,410 \cdot 10^{-6} t^3 \quad (3)^*$$

e_o^- : elektrische Elementarladung

T: absolute Temperatur

N_L : Loschmidt'sche Zahl

k: Boltzmann-Konstante

Die Ionenstärke läßt sich berechnen nach:

$$I = 0,5 \sum n_i^2 \cdot c_i \quad (16)$$

Für das Beispiel der dreiwertigen Kationensäure ergibt sich für die Ionenstärke:

$$I = 0,5 \cdot \left[\begin{aligned} &[H_3O^+] + [OH^-] + [K^+] + [Cl^-] + [BH^+] + 4[BH_2^{2+}] \\ &+ 9[BH_3^{3+}] \end{aligned} \right] \quad (17)$$

Für die Gesamtkonzentration der Kationensäure gilt an jedem Punkt der Titrationskurve:

$$C = [BH_3^{3+}] + [BH_2^{2+}] + [BH^+] + [B] \quad (18)$$

Schema zur Berechnung der Konzentrationen an B, BH, BH₂, BH₃

(19)

$$\begin{aligned}
 \frac{C}{\langle B \rangle} &= \frac{1}{F_0} + \frac{1}{F_1} * \frac{\langle H_3O^+ \rangle}{K_1} + \frac{1}{F_2} * \frac{\langle H_3O^+ \rangle^2}{K_1 K_2} + \frac{1}{F_3} * \frac{\langle H_3O^+ \rangle^3}{K_1 K_2 K_3} \\
 \frac{C}{\langle BH \rangle} &= \frac{1}{F_0} * \frac{K_1}{\langle H_3O^+ \rangle} + \frac{1}{F_1} + \frac{1}{F_2} * \frac{\langle H_3O^+ \rangle}{K_2} + \frac{1}{F_3} * \frac{\langle H_3O^+ \rangle^2}{K_2 K_3} \\
 \frac{C}{\langle BH_2 \rangle} &= \frac{1}{F_0} * \frac{K_1 K_2}{\langle H_3O^+ \rangle^2} + \frac{1}{F_1} + \frac{K_2}{\langle H_3O^+ \rangle} + \frac{1}{F_2} \\
 \frac{C}{\langle BH_3 \rangle} &= \frac{1}{F_0} * \frac{K_1 K_2 K_3}{\langle H_3O^+ \rangle^3} + \frac{1}{F_1} * \frac{K_2 K_3}{\langle H_3O^+ \rangle^2} + \frac{1}{F_2} * \frac{K_3}{\langle H_3O^+ \rangle} + \frac{1}{F_3}
 \end{aligned}$$

F_i=Ionenaktivitätskoeffizient
i (i=Ladungszahl der Ionen)

In Gleichung (19) sind folgende Parameter bekannt:

$\langle \text{H}_3\text{O}^+ \rangle$	berechnet aus dem gemessenen pH
$[\text{K}^+]$	berechnet aus der zugesetzten KOH- und KCl-Lösung.
$[\text{Cl}^-]$	berechnet aus der eingewogenen Substanzmenge und dem zugesetzten KCl
C	Gesamtkonzentration an Analysesubstanz.

Unbekannt sind folgende Parameter:

I, f_1 , $\langle \text{OH}^- \rangle$, $[\text{OH}^-]$, $[\text{H}_3\text{O}^+]$, K_1 , K_2 , K_3 , $[\text{B}]$, $[\text{BH}]$, $[\text{BH}_2]$, $[\text{BH}_3]$.

Zur Berechnung der 12 Unbekannten stehen nur 10 Gleichungen zur Verfügung:

(8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (16), (17), (18).

$[\text{H}_3\text{O}^+]$, $[\text{K}^+]$, $[\text{Cl}^-]$ sind aber für alle Meßpunkte der Titration bekannt, so daß sich eine Vielzahl von Lösungsmöglichkeiten für das Gleichungssystem ergibt. Ein sogenanntes überbestimmtes Gleichungssystem, das iterativ gelöst werden kann. Folgende Rechenoperationen werden nacheinander durchgeführt:

1. Mit geschätzten pK_a -Werten werden die Konzentrationen von B, BH, BH_2 , BH_3 nach (19) berechnet.
2. Mit den errechneten Konzentrationen bestimmt man die Ionenstärke I (16) und die Aktivitätskoeffizienten (15).
3. Die geschätzten pK_a -Werte werden nun so lange systematisch variiert, bis für 2 aufeinanderfolgende Schätzwerte für pK_a , die sich maximal um 0,001 unterscheiden, bei Gleichung (11) einmal ein Wert < 0 und zum anderen ein Wert > 0 ergibt.

Vor der Berechnung der pK_a -Werte muß vom Untersucher am Bildschirm festgelegt werden, welcher Abschnitt der Titrationskurve zur pK_a -Berechnung herangezogen werden soll.

Abb.17 zeigt eine Titrationskurve mit der 1. Ableitung. Die im 45° Winkel geschriebenen Zahlen sind die berechneten Werte für die Äquivalenzpunkte, die senkrecht geschriebenen Zahlen sind die berechneten Werte für die HNP-Punkte.

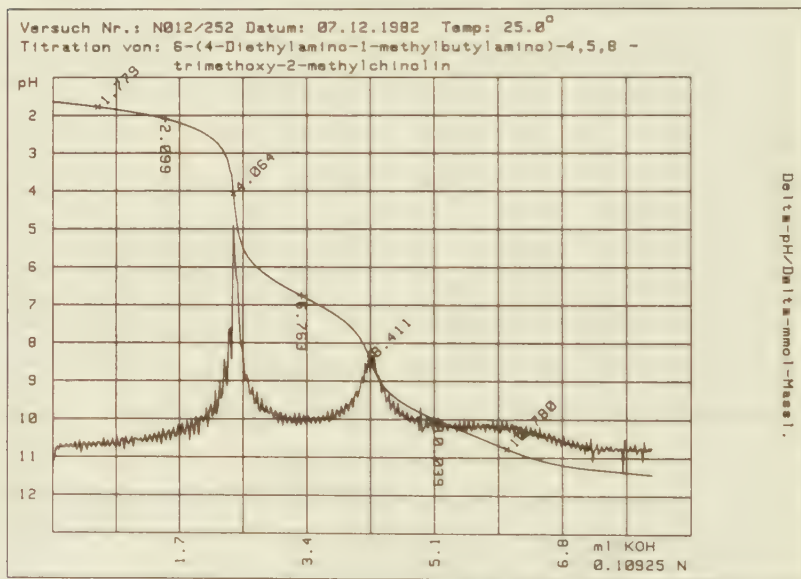


Abb.17

Schon bei der Dateneingabe wird berücksichtigt, ob Neutralstoff oder Salz der Untersuchungssubstanz eingesetzt wurde. Bei den Salzen (HCl- oder NDS-Salze) mit der Angabe, wie viele Äquivalente Neutralstoff im Salz enthalten sind. Damit kann man den Verbrauch an KOH für die überschüssige HCl berechnen. Alle gemessenen

pH-Werte werden vom Rechner mit Hilfe der bei der Eichung erhaltenen Regressionsgeraden in korrigierte pH-Werte umgewandelt. Die erste iterative pK_a -Berechnung wird mit Schätzwerten für die Einwaage durchgeführt. Nach jeder Iteration zur Berechnung verbesserter pK_a -Schätzwerte, werden die theoretischen pH-Werte an den Äquivalenzpunkten berechnet. Der Verbrauch an Maßlösung zwischen diesen pH-Werten wird aus der Titrationskurve ermittelt. Aus den Werten wird ein neuer verbesserter Schätzwert (Mol2) für die Einwaage berechnet. Dieses Verfahren zur Optimierung der Einwaage wird so oft wiederholt, bis 2 aufeinander folgende Schätzwerte für die Einwaage sich um weniger als 0,01% unterscheiden (Fließdiagramm Abb.18).

Fließdiagramm zur Berechnung der pK_a -Werte

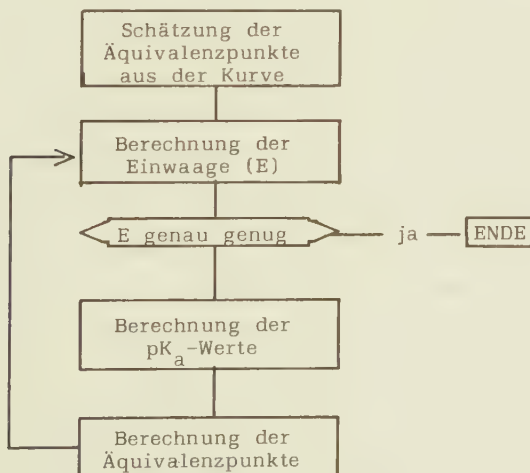


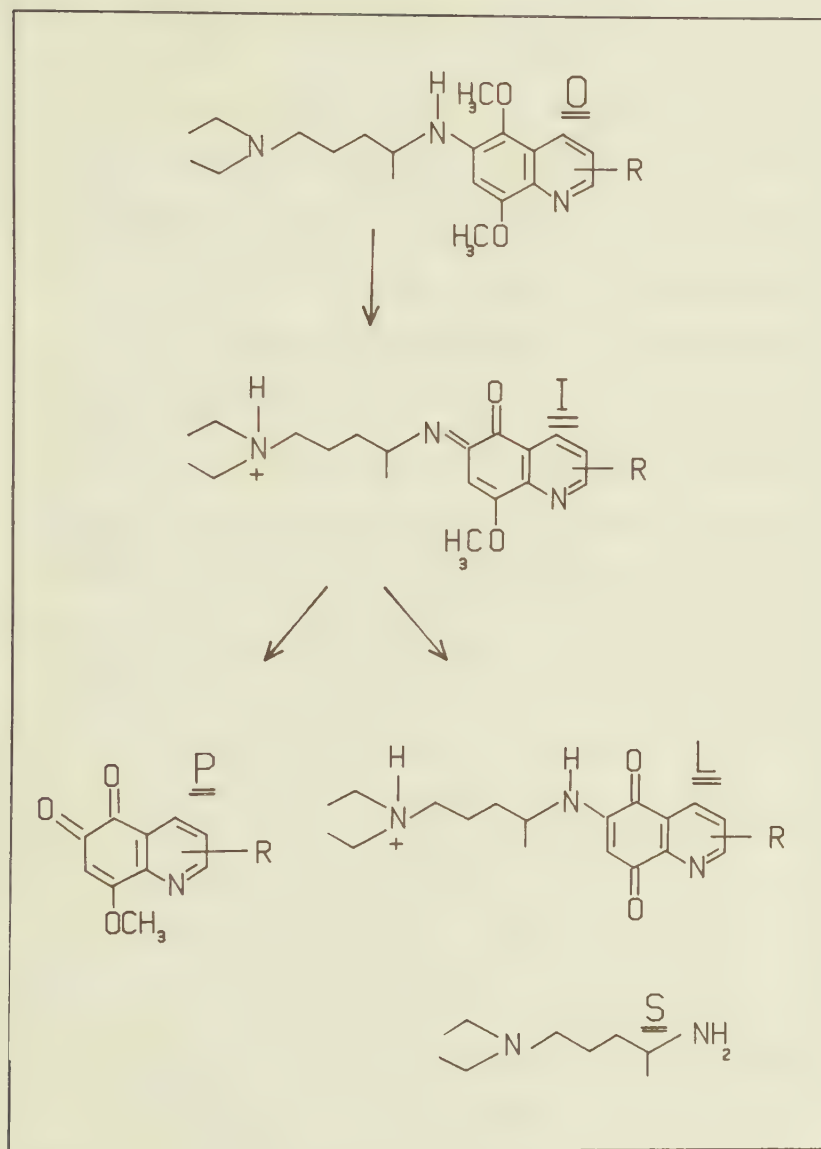
Abb.18

7.2. Programmteil Oxidation

7.2.1. Überlegungen zur quantitativen Bestimmung der Oxidationsgeschwindigkeit

WOLFF⁶⁹⁾ versuchte schon anhand der in Kapitel 3.3.1. diskutierten Versuchsergebnisse Aussagen über die Oxidationsgeschwindigkeit zu machen. Unsere Beobachtung, daß sich die Titrationskurven ein und desselben Aminochinolins (Abb.1 Kap.4.) ohne Oxidationsmittel von der Kurve mit Oxidationsmittel unterscheidet, läßt sich mit dem Reaktionsablauf im Formelschema 6 erklären. Daraus geht hervor, daß bei der Oxidation von basisch alkylierten 6-Aminochinolinen Protonen frei werden.

WOLFF fand bereits heraus, daß die Reaktionsgeschwindigkeit dabei mit steigendem pH-Wert zunimmt. Er versuchte aus pH-stat-Messungen die Geschwindigkeit der Oxidationsreaktion in Abhängigkeit vom pH Wert zu berechnen und ging dabei von der Annahme aus, daß bei der Oxidation ausschließlich das o-Cinon **P** entsteht. Später konnte allerdings STEUDING⁶²⁾ zeigen, daß neben dem o-Chinon **P** auch das p-Chinon **L** entsteht. Es ist anzunehmen, daß als primäres Oxidationsprodukt das Chinonimin **I** entsteht, aus dem durch Hydrolyse sodann die Chinone **P** und **L** entstehen. **I** kann man als vinyloges Immoester ansehen. Solche Immoester hydrolysieren außerordentlich leicht⁶⁸⁾. Bei der vorliegenden Hydrolyse würde ein vinyloger Ester oder ein vinyloges Amid entstehen (Formelschema 8).



Formelschema 8

Wie in Kapitel 4. bereits erwähnt, wurden bei der Titration von salzsauren Lösungen der 6-Aminochinoline mit KOH sehr unterschiedliche Titrationskurven erhalten, je nachdem ob mit oder ohne $K_3[Fe(CN)_6]$ titriert wurde. Diese Beobachtung führte zu der Vermutung, daß es möglich sein sollte, aus einer einzigen Titration quantitative Aussagen über die Abhängigkeit der Oxidationsgeschwindigkeit vom pH-Wert zu machen.

Zu dieser Vermutung führten folgende Überlegungen:

1. In Kapitel 7.1.2. wurde beschrieben, wie mit Hilfe der Gleichungen (8) bis (19) pK_a -Werte berechnet werden können. Denselben Gleichungssatz kann man auch heranziehen, um pK_a -Werte von wässrigen Lösungen beliebiger Elektrolytgemische zu berechnen, sofern die pK_a -Werte sämtlicher in der Lösung befindlicher Elektrolyte bekannt sind. Erfahrungen aus der Berechnung der pK_a -Werte zeigen, daß auf diesem Wege berechnete pH-Werte sehr zuverlässig sind. Die Unterschiede zwischen gemessenen und berechneten pH-Werten liegen in der Größenordnung von $\pm 0,01$ pH-Einheiten. Mit Hilfe dieses Verfahrens zur Berechnung von pH-Werten kann man für jeden Punkt der Titrationskurve bei Anwesenheit von $K_3[Fe(CN)_6]$ einen pH-Wert berechnen. Abb.20 gibt die, auf diese Weise berechneten Titrationskurven wieder. Ein Vergleich der Abb.20 mit der Abb.19 zeigt, daß der Verlauf der berechneten Kurve 0 (Abb.20) sehr gut dem Verlauf der Titrationskurve 0 (Abb.19), die ohne Zusatz von Oxidationsmittel aufgenommen ist, entspricht.
2. In Abb.20 fällt der zweite Umschlagpunkt von Kurve A mit dem Umschlagpunkt von Kurve 1 zusammen. Dies deutet darauf hin,

daß bei diesem Versuch praktisch nur o-Chinon entstanden ist. Bei anderen Versuchen liegt der zweite Umschlagspunkt von Kurve A zwischen den Kurven 1 und 2. In solchen Fällen deutet dies darauf hin, daß sowohl o-Chinon als auch p-Chinon bei der Oxidation der 6-Aminochinolin entstanden ist.

3. Die Kurven A (Abb.20) und 0 (Abb. 20) zeigen 2 ausgeprägte Wendepunkte. Es ist anzunehmen, daß der zweite Wendepunkt in Kurve A dem Ende der Oxidationsreaktion, die zur Chinonbildung führt, entspricht. Aus der Lage des Wendepunktes läßt sich das Verhältnis von o- zu p-Chinon am Ende der Oxidationsreaktion berechnen, vorausgesetzt, die in Kapitel 4. beschriebenen Annahmen stimmen.

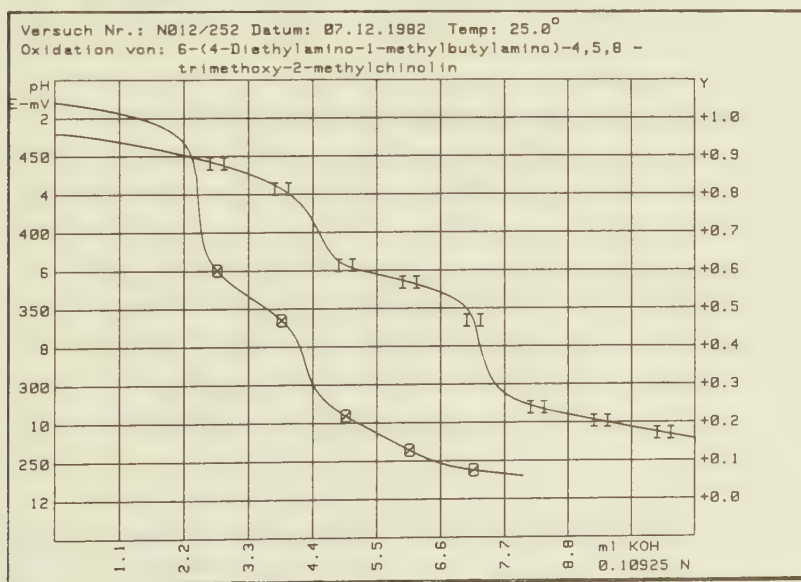


Abb.19 0 : Gemessene Titrationskurve ohne Oxidationsmittel

II: Gemessene Titrationskurve mit Oxidationsmittel

Abb. 20 zeigt die Titrationskurven eines schwachen Säure-Base-Paares.

- a. Berechnete Kurve unter der Annahme, daß keine Dissoziation vorliegt.
- b. Berechnete Kurve unter der Annahme, daß bereits zu Titrationsbeginn eine geringfügige Dissoziation vorliegt (steil ansteigender Teil).
- c. Berechnete Kurve unter der Annahme, daß bereits zu Titrationsbeginn eine größere Dissoziation vorliegt (steil ansteigender Teil).
- d. Tatsächlich gemessene Kurve mit Zusatz einer Dissoziation.

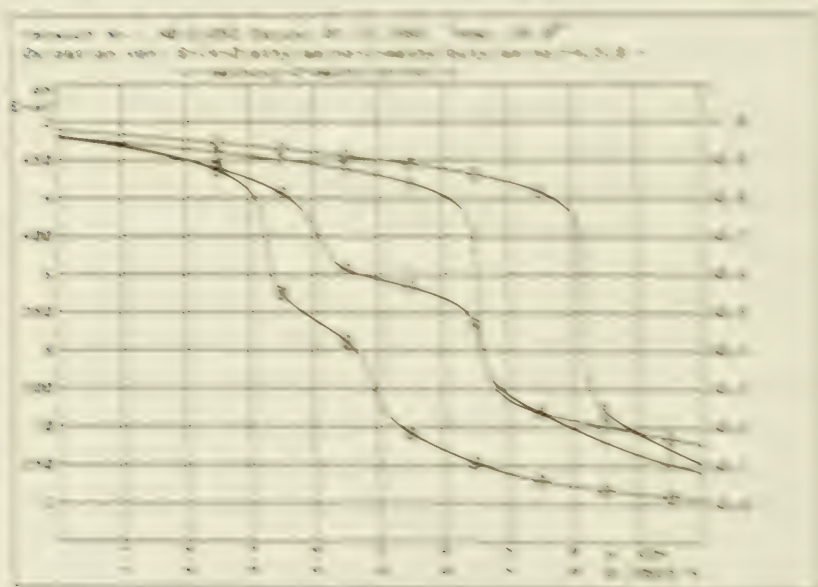


Abb. 21

Abb. 21 zeigt die Titrationskurven eines schwachen Säure-Base-Paares. Die Kurve (a) ist die berechnete Kurve unter der Annahme, daß keine Dissoziation vorliegt. Die Kurve (b) ist die berechnete Kurve unter der Annahme, daß bereits zu Titrationsbeginn eine geringfügige Dissoziation vorliegt. Die Kurve (c) ist die berechnete Kurve unter der Annahme, daß bereits zu Titrationsbeginn eine größere Dissoziation vorliegt. Die Kurve (d) ist die tatsächlich gemessene Kurve mit Zusatz einer Dissoziation.

It is well known that the most common cause of death in the United States is heart disease, and that the most common cause of heart disease is high blood pressure.

It is also well known that the most common cause of high blood pressure is obesity, and that the most common cause of obesity is overeating.

Obesity is a disease, and it is a disease that can be prevented and cured.

The first step in the prevention and cure of obesity is to eat less food.

The second step is to exercise more.

The third step is to stop smoking.

The fourth step is to get more sleep.

The fifth step is to get more sunlight.

The sixth step is to get more fresh air.

The seventh step is to get more water.

The eighth step is to get more rest.

The ninth step is to get more exercise.

The tenth step is to get more food.

The eleventh step is to get more sleep.

The twelfth step is to get more sunlight.

The thirteenth step is to get more fresh air.

The fourteenth step is to get more water.

The fifteenth step is to get more rest.

$$\text{FeIII}(0) = \left(\left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{3-} + \text{H} \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{2-} + \text{H}_2 \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{-} + \text{H}_3 \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right] \right) * \text{V}(0) \quad (31)$$

$$\text{FeII}(0) = \left(\left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{4-} + \text{H} \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{3-} + \text{H}_2 \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{2-} + \text{H}_3 \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right]^{-} + \text{H}_4 \left[\text{Fe}(\text{CN})_6 \right] \right) * \text{V}(0) \quad (32)$$

Während des Versuchs gelten die Gleichungen (33) bis (36)

$$\text{FeII}(\text{I}) = \text{FeII}(0) + 2 (\text{K}(\text{I}) + \text{L}(\text{I})) \quad (33)$$

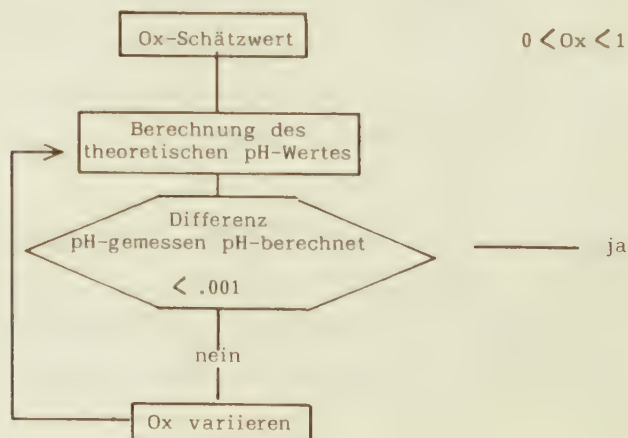
$$\text{FeIII}(\text{I}) = \text{FeIII}(0) - 2(\text{K}(\text{I}) + \text{L}(\text{I})) \quad (34)$$

$$\text{K}(\text{I}) = \left(\left[\text{K} \right] + \left[\text{KH}^+ \right] \right) * \text{V}(\text{I}) \quad (35)$$

$$\text{L}(\text{I}) = \left(\left[\text{L} \right] + \left[\text{LH}^+ \right] + \left[\text{LH}_2^{2+} \right] + \left[\text{LH}_3^{3+} \right] \right) * \text{V}(\text{I}) \quad (36)$$

Alle zusätzlich vorhandenen Ionen müssen bei der Berechnung der Ionenstärke I nach Gleichung (17), sowie bei der Aufstellung der Elektroneutralitätsbedingung (11) berücksichtigt werden (Fließdiagramm Abb.21). Für jeden Meßpunkt werden nun wie in Fließdiagramm Abb.21 angegeben, Berechnungen durchgeführt.

Fließdiagramm zur Berechnung des oxidierten Anteils Ox



Der oxidierte Anteil wird so lange variiert, bis die Differenz zwischen dem berechneten und gemessenen pH-Wert kleiner als 0,001 ist. Für die Berechnung der Konzentrationen der verschiedenen Ionen in den Gleichungen (18a) und (30) bis (36) müssen die pK_a -Werte aller in der Lösung vorliegender Substanzen bekannt sein. Genau bestimmt wurden die pK_a -Werte der Ausgangssubstanz (6-Amino-chinolin), der Seitenkette und von $K_4[Fe(CN)_6]$. Eine Bestimmung der pK_a -Werte des p-Chinons war nicht möglich, da die Substanz sehr schwer zugänglich und sehr instabil ist²⁷⁾. Für das o-Chinon **P** wurde ein pK_a -Wert von 2,3 gefunden. Es ist anzunehmen, daß der pK_a -Wert des Ringstickstoffes vom p-Chinon **L** in der gleichen Größenordnung liegen wird. Für den pK_a -Wert der 6-Aminogruppe wurde ein Wert von -1.0 angenommen. Die Genauigkeit der pK_a -Werte hat keinen oder nur einen sehr geringen Einfluß auf das Ergebnis der Berechnung des oxidierten Anteils, sofern die pK_a -Werte sich um 2 Einheiten vom pH-Wert unterscheiden. Da die Oxidation in der Regel im pH-Bereich von 4 bis 7 ablief, müssen nur pK_a -Werte von 2 bis 9 möglichst genau bekannt sein.

In Abb.22 gibt die Kurve Ox den auf diese berechneten oxidierten Anteil

$$0 < Ox < 1$$

wieder. Für diese Berechnung muß vom Untersucher am Bildschirm in der Kurve A der Punkt festgelegt werden, bei dem angenommen wird, daß 100% des eingesetzten Aminochinolins zu den Chinonen oxidiert sind. Wie aus der Kurve zu entnehmen ist, läuft die Oxidation praktisch zwischen den beiden Wendepunkten ab.

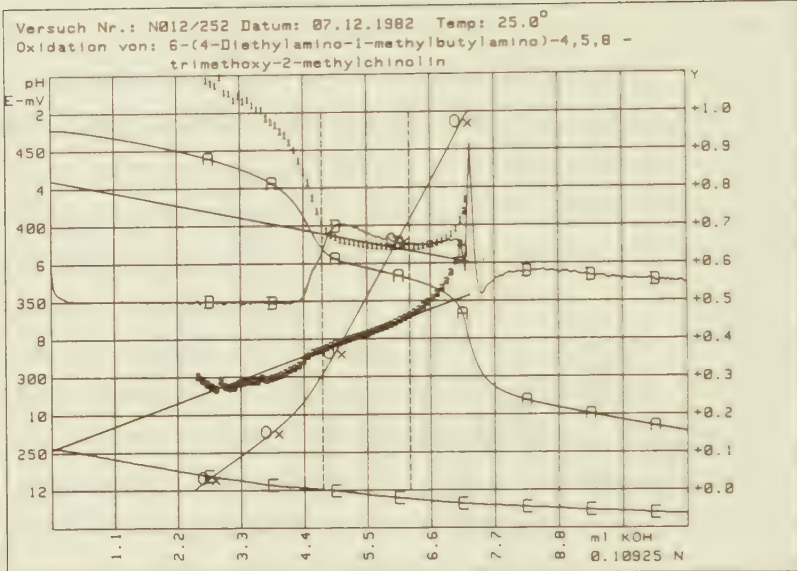


Abb.22

In dieser Abbildung gibt die Kurve Ox den berechneten oxidierten Anteil wieder. (Erklärung der anderen Symbole in Kapitel 7.2.7.

7.2.3. Durchführung der Oxidationsversuche

Nach Beendigung der ersten Titration, Teil pK_a -Bestimmung (Kap.6.3.3.), wird der Reaktionsansatz mit einer berechneten Menge 1 N HCl angesäuert. Sie errechnet sich aus der Menge, die zur Neutralisation der in der ersten Titration zudosierten KOH notwendig ist, plus soviel HCl, daß pro Mol $K_4[Fe(CN)_6]$ ein Mol HCl enthalten ist. Anschließend wird 0,2 M $K_4[Fe(CN)_6]$ und 0,2 M $K_3[Fe(CN)_6]$ zugegeben und die Titration sofort mit CONT gestartet. Der Zusatz von 0,1 N KOH erfolgt mit konstanten Volumenschritten in konstanten Zeitabständen (Kap.6.3.3.). Die Größe der Volumeninkremente richtet sich nach der Einwaage, nach der Bürettengröße (5 ml oder 20 ml) und der maximal möglichen Anzahl Meßpunkte (400). Innerhalb eines Zeitintervalls, also zwischen 2 Dosierungen, werden 5 pH-Messungen vorgenommen die erste Messung 2 Sekunden nach der Dosierung. Der erste pH-Wert einer Meßperiode ist relativ unzuverlässig, da noch keine gründliche Durchmischung erfolgt sein kann. Für die Auswertung wird daher nur der zuletzt während einer Meßperiode angezeigte pH-Wert herangezogen. Läuft zwischen 2 KOH-Dosierungen keine Oxidation ab, so sind die 5 Meßwerte praktisch identisch, während sie sich bei Ablauf einer Oxidationsreaktion in den sauren Bereich verschieben (Abb.23). Wie aus der Kurve der pH-Drift (Abb.23) zu sehen ist, steigt der pH-Wert vom ersten zum zweiten Meßwert noch an. Offensichtlich ist zum Zeitpunkt der ersten pH-Messung noch keine optimale Durchmischung der Untersuchungs-lösung erfolgt. Vom zweiten bis zum fünften Meßpunkt sinken die gemessenen pH-Werte dagegen kontinuierlich.

Für die Meßpunkte 2 bis 5 wird eine Regressionsgerade nach den Gleichungen (20) und (21) berechnet. Die Steigung B dieser Geraden gibt die pH-Drift (dpH/sec) während der Meßdauer an. Die Größe dieser pH-Drift ist ein Anhaltspunkt für die Oxidationsgeschwindigkeit, sofern die Drift 0 ist. Die pH-Drift wird für jedes Meßintervall mit den übrigen Versuchsdaten abgespeichert. Jeder registrierte pH-Wert ist bereits ein Mittelwert. Um Übertragungsfehler zu vermeiden, gehen der Ermittlung eines pH-Wertes 11 Messungen im Abstand von ca 0,05 Sekunden voraus. Der höchste und der niedrigste Wert werden vernachlässigt. Von den restlichen Meßwerten wird der Mittelwert gebildet. Die Oxidationsversuche der Aminochinoline wurden bei konstanten Zeitintervallen von 2, 6, 20 und 60 Sekunden durchgeführt. Daraus ergaben sich Versuchszeiten zwischen 15 und 400 Minuten. Abb.23 zeigt die Regressionsgerade aus 4 pH-Meßwerten während eines Zeitintervalls von 60 Sekunden:

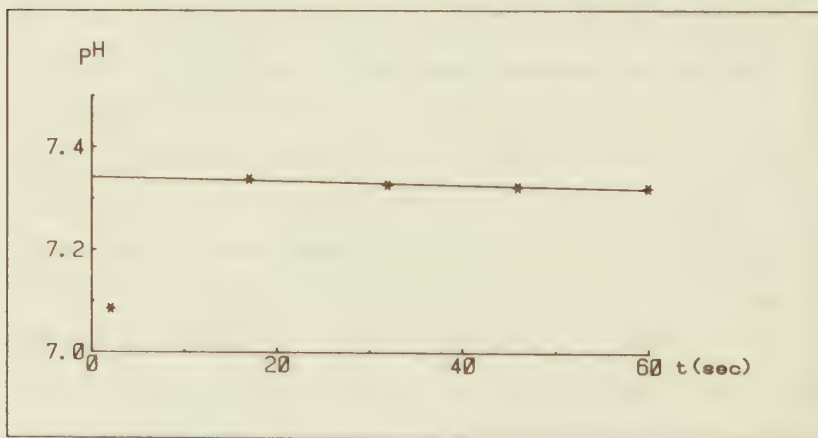


Abb.23

7.2.4. pH-Drift während der Oxidation

Kurve D in Abb.24 zeigt den Verlauf der pH-Drift während einer Oxidation.

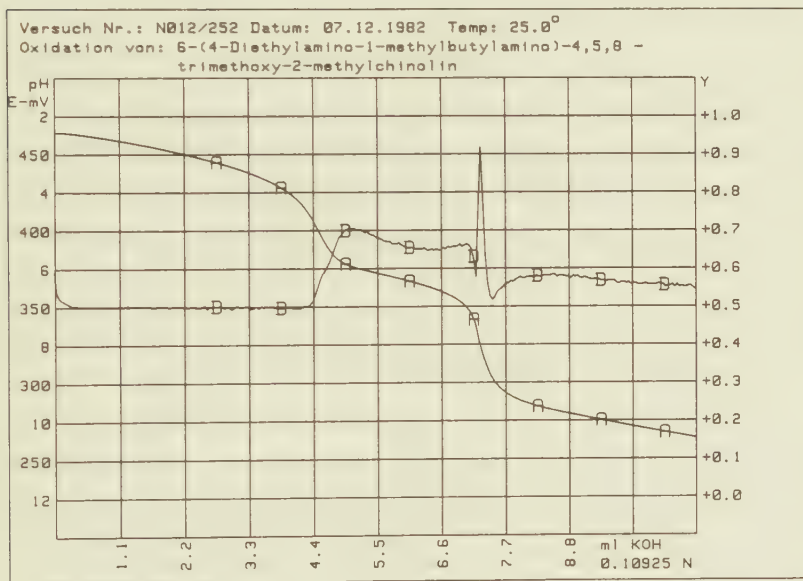


Abb.24

Zu Beginn ist diese praktisch 0. Nach dem ersten Wendepunkt nimmt sie negative Werte an. In der Regel geht die Drift im zweiten Wendepunkt auf 0 zurück, danach geht sie wieder zu negativen Werten über. Aus dem Verlauf und der Höhe der pH-Drift können folgende Vermutungen abgeleitet werden:

1. Die Hauptoxidationsreaktion zu den Chinonen läuft zwischen den beiden Wendepunkten der Titrationskurve ab.

2. Nach dem zweiten Wendepunkt geht die pH-Drift wieder in den negativen Bereich. Dies deutet darauf hin, daß noch weitere Oxidationsprozesse ablaufen, z.B. eine Oxidation der aliphatischen Seitenkette.

Allzu weit gehende Spekulationen darf man aus dieser pH-Drift nicht ableiten. Sie muß bei pH-Werten um 7 immer stärker ausgeprägt sein, als bei pH-Werten, die weit von 7 abweichen. Gibt man z.B. zu Lösungen unterschiedlicher pH-Werte eine bestimmte Menge Säure zu, so wird bei den Lösungen um pH 7 die größte pH-Änderung zu erwarten sein. Sicher hat auch die Größe der Pufferkapazität der Lösung, sowie deren Ionenstärke einen Einfluß auf die pH-Drift.

7.2.5. Anmerkung zur experimentellen Durchführung

Die vorhandene apparative Ausrüstung, HP 9845 A und Zubehör, ermöglicht eine sehr weitgehende Automatisierung der vorher beschriebenen Versuche. Es wurde erhofft, daß durch eine solche Automatisierung die Reproduzierbarkeit der Versuchsergebnisse verbessert werden kann. Es war daher am Anfang geplant, die Versuchsdurchführung so zu gestalten, daß nach der Einpipettierung der Analysenlösung ins Titriergefäß die folgenden Operationen vollautomatisch ablaufen:

1. Titration mit KOH bis zu einem vorgewählten Endpunkt.
2. Nachfüllen der Bürette.

3. Zusatz von 1 N HCl zur Einstellung eines vorge-
wählten pH-Wertes.
4. Zudosieren von Hexacyanoferrat (II) und (III).
5. Start der zweiten Titration.

In der Praxis zeigte es sich, daß durch dieses Verfahren Fehler zustande kamen, deren Größe nicht abschätzbar war.

Die größten Fehler waren bedingt durch Diffusion an den Büretten-
spitzen. Mit dem Titroprozessor E636 brachte die Firma Metrohm auch
Wechselbüretten auf den Markt, deren Dosierschläuche mit einem
diffusionsmindernden Teflonventil EA 1118-32 versehen sind. Da diese
Dosierschläuche während der gesamten Versuchszeit in den Reak-
tionsansatz eintauchen, sollten Verfälschungen der Ergebnisse, die
durch die Diffusion an Maßlösung entstehen, so klein wie möglich
gehalten werden. Nach Angaben der Firma Metrohm soll die Diffusion
durch diese Bürettenspitzen in der Größenordnung von nl/sec liegen.
Es waren daher keine nennenswerten Verfälschungen der Meßergeb-
nisse zu erwarten, auch wenn während einer Titration mit KOH
gleichzeitig ein Dosierschlauch mit HCl in die Reaktionslösung
eintaucht. Bei der Auswertung der auf diese Weise durchgeführten
Versuche, ergaben sich allerdings erhebliche Unterschiede zwischen
der berechneten und der gefundenen Titrationskurve. Diese Differenz
konnte nur so erklärt werden, daß während der Titration relativ
große Mengen HCl in die Untersuchungslösung diffundiert waren. Der
Fehler muß naturgemäß umso größer sein, je länger die Versuchs-
dauer ist. Um das Reaktionsvolumen klein zu halten, wurde zur

7.2.6. Berechnung der Oxidationsgeschwindigkeit

Die Oxidation von 6-Aminochinolin mit $K_3[Fe(CN)_6]$ ist eine Reaktion zweiter Ordnung, deren Geschwindigkeitskonstante von der Konzentration an Aminochinolin und dem durch das Verhältnis von Fe^{3+} zu Fe^{2+} gegebenen Redoxpotential abhängt. Bei der Verwendung eines sehr großen Überschusses an Oxidationsmittel wird sich das Redoxpotential während der Oxidation nur sehr wenig verändern, so daß aus einer Reaktion zweiter Ordnung eine Reaktion pseudo-erster Ordnung wird. Die Reaktionsgeschwindigkeit hängt dann nur noch von der Konzentration an 6-Aminochinolin ab. Um diese Bedingungen zu erfüllen, wurden für die Versuche folgende Mengenverhältnisse gewählt:

0,015 mmol 6-Aminochinolin

0,2 mmol $K_3[Fe(CN)_6]$ (1 ml einer 0,2 M Lösung)

0,1 mmol $K_4[Fe(CN)_6]$ (0,5 ml einer 0,2 M Lösung)

Bei späteren Versuchen mit größerer Einwaage an 6-Aminochinolin sahen die Mengenverhältnisse folgendermaßen aus:

0,2 mmol 6-Aminochinolin

1,0 mmol $K_3[Fe(CN)_6]$ (5 ml einer 0,2 M Lösung)

0,2 mmol $K_4[Fe(CN)_6]$ (1 ml einer 0,2 M Lösung)

Abb.25 zeigt die Änderung des Redoxpotentials

bei einem Versuch mit nur $K_3[Fe(CN)_6]$ -Zusatz (Kurve E1)

bei einem Versuch mit $K_3[Fe(CN)_6]$ und $K_4[Fe(CN)_6]$ -Zusatz (Kurve E)

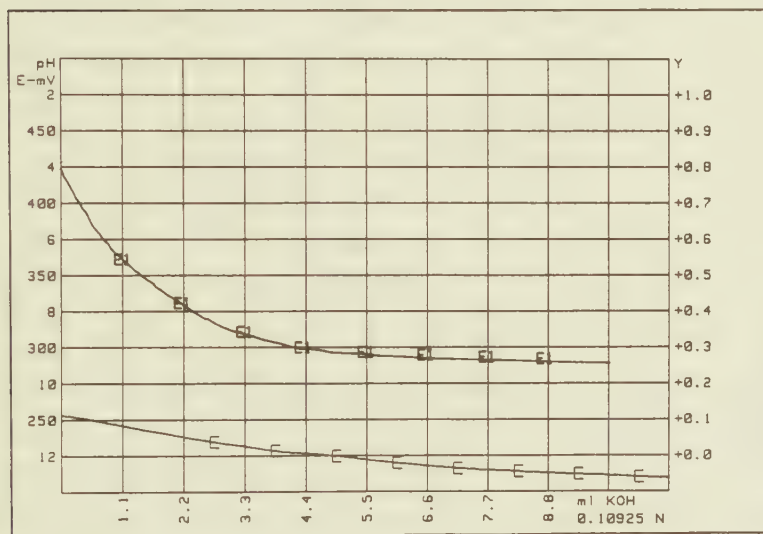


Abb.25

Zur Vereinfachung der Zudosierung erschien es praktisch, eine Lösung vorrätig zu halten, die 0,2 M an $K_3[Fe(CN)_6]$ und 0,2 M an $K_4[Fe(CN)_6]$ ist. Solche Lösungen waren sehr instabil. In den Vorratsflaschen und an den Dosierschläuchen schied sich sehr bald ein blauer Belag ab. Die Oxidationslösung wurde daher nicht mehr in einer automatischen Bürette vorrätig gehalten. Es wurden die Lösungen von $K_3[Fe(CN)_6]$ und $K_4[Fe(CN)_6]$ separat hergestellt und getrennt zudosiert. Wegen ihrer Instabilität wurde die Lösung von Hexacyanoferrat-(III) für jeden Versuch frisch bereitet.

Neutralisation der während der ersten Titration zudosierten Menge KOH eine 1 N HCl eingesetzt. Zur Überprüfung der Diffusion aus den Bürettenspitzen wurden 2 Versuche durchgeführt:

1. Der Dosierschlauch wurde in 10 ml Wasser getaucht, die pH-Änderung wurde über 1 Stunde verfolgt.
2. Versuchsanordnung wie unter 1., nur wurde der pH durch Zugabe von 0,1 N KOH auf pH 7 gehalten.

Aus beiden Versuchen ergab sich, daß ca 5 μ l 1 N HCl pro Stunde durch die Bürettenspitze diffundierten. Dieses Ergebnis liegt in recht guter Übereinstimmung mit den Angaben von Metrohm^{43,44)}, die eine Diffusion von 2 bis 3 μ l pro Stunde angibt. Eine solche Diffusion ist vernachlässigbar klein, sofern der Verbrauch an Maßlösung in der Größenordnung von mehreren ml liegt. Bei unseren Versuchen im Mikromaßstab (Substanzeinwaage ca 0,015 mmol) kann diese Diffusion während einer Stunde bis zu 30% des Äquivalentverbrauches an Maßlösung ausmachen.

Als Oxidationsmittel wurde 0,2 M $K_3[Fe(CN)_6]$ verwendet. Bei Einsatz einer solchen Lösung ändert sich das Redoxpotential zu Beginn der Oxidationsreaktion sehr schnell. In Abb.25 ist die Abnahme des Redoxpotentials während der Versuchzeit angegeben. Deshalb wurde später gleichzeitig 0,2 M $K_4[Fe(CN)_6]$ zugesetzt. Es lag somit ein gepuffertes Redoxsystem vor. Das Redoxpotential änderte sich nur noch sehr wenig während der Versuchsdauer.

7.2.6.1. Allgemeine Berechnug der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten

Die Oxidationsreaktion läßt sich bei der Annahme, daß nur das o-Chinon **P** entsteht, ganz allgemein mit folgender Gleichung beschreiben:



Für die Geschwindigkeit v dieser Reaktion gilt⁹⁾ *:

$$- \frac{d(\mathbf{O})}{dt} = v_{(\mathbf{O})} \quad (24)$$

Zur Berechnung der konzentrationsunabhängigen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k kann Gleichung (24a) herangezogen werden:

$$\ln \frac{(\mathbf{O})_0}{(\mathbf{O})_0 - (\mathbf{P})} = k * t \quad (24a)$$

In den Gleichungen (24) und (24a) ist:

- (**O**) : Konzentration an 6-Aminochinolin **O**
- (**O**)₀ : Ausgangskonzentration an 6-Aminochinolin am Beginn der Reaktion
- t : Reaktionszeit in sec.
- v : Reaktionsgeschwindigkeit
- k : Reaktionsgeschwindigkeitskonstante
- (**P**) : Konzentration an gebildetem o-Chinon zum Zeitpunkt t

In Kapitel 7.2.2. wurde beschrieben, wie für jeden Punkt der

Oxidationskurve der oxidierte Anteil berechnet werden kann. Aus diesen Ergebnissen läßt sich die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante zwischen 2 Meßpunkten der Kurve nach folgender Formel (25) berechnen:

$$k = \ln \frac{1 - \text{Ox} (I - 1)}{1 - \text{Ox} (I)} \quad (25)$$

In Gleichung (25) ist

k : Oxidationsgeschwindigkeitskonstante im Zeitintervall zwischen den Meßpunkten (I-1) und (I).

t : Zeitintervall (sec) zwischen 2 Zudosierungen an KOH

Ox(I) : berechneter oxidierter Anteil am Meßpunkt (I).

Die, auf diese Weise berechneten Geschwindigkeitskonstanten k steigen im Verlauf der Titration, d.h. mit steigendem pH-Wert an. Dies ist aus Abb. 01-04 zu entnehmen. Damit ist die schon von WOLFF⁶⁹⁾ gemachte Beobachtung, daß die Oxidationsgeschwindigkeit mit dem pH-Wert ansteigt, bestätigt. Der berechnete oxidierte Anteil bezieht sich immer auf die Gesamtkonzentration (Gleichung (18) in Kapitel 7.2.2.). Mit steigendem pH-Wert nimmt der Anteil an protonierten Formen des eingesetzten Aminochinolins ab. Im Verlauf der Berechnung müssen daher für jeden Meßpunkt die Molenbrüche für alle möglichen Protonierungsstufen berechnet werden. In Tabelle 00 sind für jeden Meßpunkt folgende Daten angegeben:

Spalte 1 : Meßpunkt-Nr. (I) (daraus berechenbar die bis dahin zudosierte Menge KOH)

Spalte 2 : pH am Meßpunkt (I)

- Spalte 3 : Ox: oxidierte Anteil
- Spalte 4-8 : AH_n : Molenbrüche für alle protonierten Formen des eingesetzten Aminochinolins.
- Spalte 9 : Std:Min:Sec (erforderliche Zeit zur Berechnung der Werte).

Nach dieser Tabelle ist es möglich zu überprüfen, ob die Oxidationsgeschwindigkeit mit der Konzentration einer der protonierten Formen des Aminochinolins in Zusammenhang gebracht werden kann. Die Tabellen O1-O4 geben die berechneten Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante an, die unter folgender Annahme berechnet worden sind:

- O1 : Nur die nichtprotonierte Base B ist oxidierbar
- O2 : Nur B und BH^+ sind oxidierbar.
- O3 : Nur B, BH^+ und BH_2^{2+} sind oxidierbar.
- O4 : B, BH^+ , BH_2^{2+} und BH_3^+ sind oxidierbar.

Die Abhängigkeit der auf diese Weise erhaltenen Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante ist in Abb.22 und Abb.31 graphisch dargestellt. Aus Tabelle O2 ergibt sich, daß die Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante über einen weiten Bereich konstant, d.h. unabhängig vom pH-Wert sind. Daraus kann mit Sicherheit abgeleitet werden, daß die 6-Aminochinolone nur unter Bedingungen leicht oxidierbar sind, bei denen weder der 6-Aminostickstoff, noch der Ringstickstoff protoniert sind.

Für die Berechnung der in Tab. O1-O4 angegebenen Geschwindigkeitskonstanten konnte allerdings nicht Gleichung (25) verwendet werden.

7.2.6.2. Entwicklung der Gleichung zur Berechnung der Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten

Folgende Beobachtungen führten zu einer Gleichung (26), die zur Berechnung der Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten für unsere Versuche geeignet ist:

1. In dem Bereich der Titrationskurve, in dem die Oxidation hauptsächlich abläuft, ändert sich der pH-Wert zwischen zwei KOH-Zudosierungen in der Regel maximal um 0,02 pH-Einheiten. Zur Vereinfachung der Berechnungen wird angenommen, daß er während dieser Zeit praktisch konstant bleibt.
2. Zwischen zwei KOH-Zudosierungen ist

$$d = \text{Ox(I-1)} - \text{Ox(I)} \leq 0,02$$

d.h. zwischen zwei Meßpunkten werden bis zu 2% der eingesetzten Menge Aminochinolin zum Chinon oxidiert. Bei den Berechnungen der Werte in den Tabellen 01-04 kann es vorkommen, daß d größer ist als der Molenbruch des Teilchens, das für die Berechnung herangezogen wird. Bei Verwendung von Gleichung (25) wäre in diesem Fall eine Berechnung von Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten völlig unmöglich.

3. Am Beispiel einiger Meßwerte aus Tab. 00 kann gezeigt werden, daß innerhalb eines Meßintervalls (60 sec.) eine Substanzmenge oxidiert wird, die etwa 20% der Konzentration an AH_1 entspricht.

Beispiel aus Tabelle 00

Meßwert-Nr.	oxidiert	Anteil	d	Molenbruch AH
116.	Ox:	0,2789	0,0075	0,03850
117.	Ox:	0,2864		0,04738

AH_1 wird aber auf Grund der Gleichgewichtsreaktion (1. bis 3. Kapitel 7.1.2.) sofort nachgebildet. Die Konzentration an AH_1 ändert sich daher während des Zeitintervalls (Beispiel 60 sec) nur um 0,75%.

Die Berechnung der Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante k in den Tabellen 01-04 erfolgt auf Grund folgender Annahme:

1. Es wird angenommen daß die Oxidationsgeschwindigkeit innerhalb eines Meßintervalls konstant ist. Diese Annahme ist nur zulässig, so lange während eines Meßintervalls ein relativ kleiner Anteil des noch verfügbaren Aminochinolins umgesetzt wird. Dies gilt nicht mehr für die letzten Meßpunkte eines Versuchs.
2. Der Zeitraum wird berechnet, in dem die Menge Aminochinolin umgesetzt wird, die 1% der Konzentration des Teilchens entspricht, das für die Berechnung herangezogen wird. Bei einem Umsatz von 1% der oxidierbaren Formen ergibt sich für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante Gleichung (26).

$$k = \frac{1}{t_x} \ln \frac{1,00}{0,99} \quad (26)$$

Dabei gilt für t_x :

$$t_x = \frac{t (Ox(I-1) - Ox(I))}{100 AH_n(I) (1 - Ox(I))} \quad (27)$$

Zu Gleichung (27) kommt man nach folgenden Überlegungen:

Zur Lösung von Gleichung (26) soll die Zeit t_x in Sekunden ausgerechnet werden, in der eine Menge an Aminochinolin oxidiert wird, die 1% der Menge $M(AH_n)(I)$ entspricht.

$M(AH_n)(I)$: Menge (mmol an $A + AH^+ \dots + AH_n^{+n}$ im Untersuchungsgefäß bei Meßpunkt (I)).

$$M(AH_n)(I) = E * (1 - Ox(I)) * AH_n(I) \quad (28)$$

$AH_n(I)$: Molenbruch $A + AH \dots + AH_n$ am Meßpunkt (I)

E : Einwaage an Aminochinolin O in mmol

Die im Meßintervall von (I-1) bis (I) oxidierte Menge (mmol) an Aminochinolin $M(Ox)(I)$ ist:

$$M(Ox)(I) = E * (Ox(I-1) - Ox(I)) \quad (29)$$

d.h. $M(Ox)(I)$ mmol O werden in t sec oxidiert.

t : Zeitintervall zwischen 2 Zudosierungen von Maßlösung.

1 mmol O wird in $t/M(Ox)(I)$ sec oxidiert.

$M(AH_n)(I)/100$ mmol O werden in t_x sec oxidiert.

$$t_x = \frac{t * M(AH_n)(I)}{100 * M(Ox)(I)} \quad (30)$$

Setzt man (28) und (29) in (30) ein, ergibt sich Gleichung (27). Für die Berechnung des Mittelwertes der Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten K-quer in Tabelle O1-O4 wurden die Werte für k herangezogen, die aus Meßwerten des Abschnittes der Oxidationskurve berechnet wurden, in dem der oxidierte Anteil von 0,3 auf 0,7 ansteigt.

7.2.7. Protokoll zur Auswertung eines Oxidationsversuches

Nachfolgendes Protokoll wird vom Rechner ausgedruckt. Die dazugehörigen Graphiken werden vom Plotter gezeichnet. Von Seite 124 bis 128 werden die Iterationen zur pK_a -Berechnung dokumentiert.

Abb.27 zeigt die berechnete Titrationskurve ohne Oxidationsmittel. Die umrandeten Felder markieren die zur Berechnung der pK_a -Werte herangezogenen Bereiche.

Abb.28 und Abb.29 geben den Verlauf der Molenbrüche und der Ionenstärke während der Titration in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge KOH in ml (Abb.28) bzw. vom pH-Wert (Abb.29) wieder.

Tab.00 bis Tab.04 ist der Ausdruck zur Titration mit Oxidationsmittel (Kap.7.2.6.1.)

Abb.30 und Abb.31 zeigen die berechneten Kurven (Kap.7.2.1.)

```
A      : Analyse Titrationskurve
D      : pH Drift zwischen 2 Zugaben von KOH
        Y=0.0: pH-Drift = +0.0300 pH/min
        Y=0.5: pH-Drift = +0.0000 pH/min
        Y=1.0: pH-Drift = -0.0300 pH/min
E      : Redoxpotential
0      : Ber. Titrationskurve, Oxidation : 0
1      : Ber. Titrationskurve, Oxidation: nur o-Chinon
2      : Ber. Titrationskurve, Oxidation: nur p-Chinon
```

Abb.31 zeigt abweichend zu Abb.30:

```
Ox     : oxidiertes Anteil (0.0 - 1.0)
K      : Oxidationsgeschwindigkeitskonstante =
        M*(ln(C(I)/C(I+1)))/t (1/sec)
0      : M = Summe (B)
1      : M = Summe (B + BH1)
2      : M = Summe (B + BH1 + BH2)
3      : M = Summe (B + BH1 + BH2 + BH3)
```

Fuer die Auswertung benutzte Parameter:

Papier perforiert:	Ja	Zwischenergebnisse ausdrucken:	Nein
Diagramme ausdrucken:	Nein	Diagramme plotten:	Nein
Mol-CO2/KOH optimieren:	Nein	Einwaage optimieren:	Nein
Massloesung N optimieren:	Nein	pH-Korr. ueber Steilheit:	
Dmol:	.7000	STEP:	1.0000
C(H):	.1100	C(OH):	.0700
C(andere Ionen):	.0550	Ionenradius(A):	4.0000
PEN-Speed:	5.0000		

Berechnung von Titrationskurven von Saeuren, Basen, Ampholyten

Vers.Nr.: N012/252 Band: 0-N060-17 Auswertung mit:PA35(N70) vom 18.12.1982
 Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: POE (N001) Fassung vom 05.12.1982
 C(H,OH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CO2/KOH: 25.0 Grad;
 Untersucher: Schlerf G.
 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8,-trimethoxy-2-methylchinolin

Elektrolytzusaeetze:

.45000 mmol KCl

Aequ.-Pkt:	ml-KOH	pH	HNP:	ml-KOH	pH
	.60000	1.779		1.51000	2.099
	2.42000	4.064		3.33000	6.763
	4.24000	8.411		5.15000	10.039
	6.06000	10.780			

Einwaage ber.: .198835 mmol, Abweichung: -.391 %
 HCl-Zusatz ber.: .662055 mmol, entspricht: 6.0600 ml 0.10925 N-KOH
 pH-Werte nicht korr.: pH-korr = A + B*pH : A = 0.000000 B = 1.000000

Iterationen zur Optimierung der Pka-Werte

It-Nr.	Ka	pKa	s-pKa	n!Dpk/pH:Byx	Bxy	R	!St:Min:Sec
6	1.000E+01	-1.0000	0.0000	0!+0.000E+00	+0.000E+00	0.000000	00:00:58
	3.392E-07	6.4695	0.0000	1!+0.000E+00	+0.000E+00	0.000000	00:01:00
	1.069E-10	9.9712	0.0000	1!+0.000E+00	+0.000E+00	0.000000	00:01:02

Aequ.-Pkt:	ml-KOH	pH	HNP:	ml-KOH	pH
	.63877	1.790		1.53872	2.113
	2.43866	4.412		3.33861	6.772
	4.23855	8.403		5.13850	10.031
	6.03844	10.759			

Einwaage ber.: .196638 mmol, Abweichung: -1.491 %
 HCl-Zusatz ber.: .659700 mmol, entspricht: 6.0384 ml 0.10925 N-KOH
 pH-Werte nicht korr.: pH-korr = A + B*pH : A = 0.000000 B = 1.000000

It-Nr.	Ka	pKa	s-pKa	n!Dpk/pH:Byx	Bxy	R	!St:Min:Sec
11	1.000E+01	-1.0000	0.0000	0!+0.000E+00	+0.000E+00	0.000000	00:05:40
	3.352E-07	6.4747	.0302	9!+8.161E-02	+1.211E+01	.99414	00:05:58
	1.111E-10	9.9544	.0287	9!-6.365E-02	-1.042E+01	.81422	00:06:15

! pKa	S-pKa	Ka	S-ka	I-quer	n	Dpk/pH	R	!
Messpkt. Nr.	pKa	(pKa-(pKa-quer))*1000						

! -1.0000 (Schaetzwert)

! 6.4747 .0302 3.3594E-07 2.3548E-08 6.6105E-02 9!+8.1613E-02 .99414!

136	6.406	-69	1148	6.442	-32	1160	6.467	-8	1172	6.488	13	1184	6.509	34	1196	6.519	44
142	6.425	-50	1154	6.455	-20	1166	6.477	2	1178	6.499	24	1190	6.512	37			

Berechnung von Titrationskurven von Saeuren, Basen, Ampholyten

Vers.Nr.: N012/252 Band: D-W060-17 Auswertung mit:PA35(N70) vom 18.12.1982

Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: PDE (N001) Fassung vom 05.12.1982

C(H,DH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CO2/KOH:; 25.0 Grad;

Untersucher: Schlerf G.

6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8,-trimethoxy-2-methylchinolin

Elektrolytzusatz:

.45000 mmol KCl

Aequ.-Pkt:	ml-KOH	pH	HWP:	ml-KOH	pH
	.64004	1.790		1.53942	2.114
	2.43880	4.415		3.33818	6.771
	4.23756	8.397		5.13694	10.030
	6.03632	10.757			

Einwaage ber.: .196515 mmol, Abweichung: -1.553 %

HCl-Zusatz ber.: .659468 mmol, entspricht: 6.0363 ml 0.10925 N-KOH

pH-Werte nicht kor.: pH-korr. = A + BpH: A = 0.000000 B = 1.000000

Iterationen zur Optimierung der pKa-Werte

It-Nr.	Ka	pKa	s-pKa	n!Dpk/pH:Byx	Bxy	R	!St:Min:Sec
16	1.000E+01	-1.0000	0.0000	0!+0.000E+00	+0.000E+00	0.00000:00:14:50	
	3.360E-07	6.4736	.0314	19!+8.141E-02	+1.212E+01	.99319:00:15:23	
	1.119E-10	9.9513	.0309	19!-7.497E-02	-9.171E+00	.82916:00:15:55	

! pKa	S-pKa	Ka	S-Ka	!-guer	n	DpK/pH	R
Messpkt. Nr.	pKa	(pKa-(pKa-quer))	!1000				

!-1.0000	(Schaetzwert)	
----------	---------------	--

! 6.4736	.0314	3.3686E-07	2.4645E-08	6.6093E-02	19!+8.1413E-02	.99319!
----------	-------	------------	------------	------------	----------------	---------

136	6.406	-68	1148	6.442	-32	1160	6.466	-7	1172	6.488	14	1184	6.508	34	1196	6.518	44
139	6.413	-60	1151	6.448	-26	1163	6.471	-3	1175	6.494	20	1187	6.511	37			
142	6.425	-49	1154	6.454	-19	1166	6.477	3	1178	6.498	24	1190	6.511	37			
145	6.433	-41	1157	6.462	-12	1169	6.483	9	1181	6.501	28	1193	6.517	43			

! 9.9513	.0309	1.1213E-10	8.2753E-12	5.5365E-02	19!-7.4968E-02	.82916!
----------	-------	------------	------------	------------	----------------	---------

226	9.970	19	1238	9.978	26	1250	9.972	20	1262	9.955	4	1274	9.920	-31	1286	9.857	-95
229	9.974	22	1241	9.977	26	1253	9.969	18	1265	9.948	-4	1277	9.909	-42			
232	9.977	26	1244	9.979	27	1256	9.967	15	1268	9.941	-10	1280	9.894	-57			
235	9.978	26	1247	9.977	25	1259	9.961	9	1271	9.932	-20	1283	9.878	-73			

Berechnung von Titrationskurven von Säuren, Basen, Ampholyten

Vers.Nr.: M012/252 Band: 0-M060-17 Auswertung mit: PA35(N70) vom 18.12.1982
 Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: POE (N001) Fassung vom 05.12.1982
 C(H,OH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CO2/KOH: 25.0 Grad;
 Untersucher: Schlerf G.
 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methylchinolin

Elektrolytzusätze:

.45000 mmol KCl

Aequ.-Pkt:	ml-KOH	pH	HMP: ml-KOH	pH
	.64004	2.095	1.53942	2.420
	2.43880	4.732	3.33818	7.100
	4.23756	8.734	5.13694	10.375
	6.03632	11.106		

Einwaage ber.: .196515 mmol, Abweichung: -1.553 %

HCl-Zusatz ber.: .659468 mmol, entspricht: 6.0363 ml 0.10925 M-KOH

pH-Werte kor. mit Eichp.: pH-korr = A + B*pH : A = .295805 B = 1.004910

Iterationen zur Optimierung der pKa-Werte

It-Nr.	Ka	pKa	s-pKa	n:Dpk/pH:Byx	Bxy	R	!St:Min:Sec
22	1.163E-01	.9342	0.0000	1!+0.000E+00	+0.000E+00	0.00000100	18:20
	1.565E-07	6.8055	0.0000	1!+0.000E+00	+0.000E+00	0.00000100	18:23
	4.577E-11	10.3394	0.0000	1!+0.000E+00	+0.000E+00	0.00000100	18:25

Aequ.-Pkt:	ml-KOH	pH	HMP: ml-KOH	pH
	.62597	2.091	1.52960	2.414
	2.43323	4.628	3.33686	7.099
	4.24049	8.751	5.14412	10.380
	6.04775	11.116		

Einwaage ber.: .197443 mmol, Abweichung: -1.088 %

HCl-Zusatz ber.: .660717 mmol, entspricht: 6.0478 ml 0.10925 M-KOH

pH-Werte kor. mit Eichp.: pH-korr = A + B*pH : A = .295805 B = 1.004910

It-Nr.	Ka	pKa	s-pKa	n:Dpk/pH:Byx	Bxy	R	!St:Min:Sec
26	1.183E-01	.9271	.0147	9!+7.949E-02	+1.161E+01	.96070100	22:34
	1.580E-07	6.8014	.0336	9!+9.037E-02	+1.094E+01	.99448100	22:52
	4.572E-11	10.3399	.0043	9!-7.144E-03	-4.235E+01	.55005100	23:09

! pKa	S-pKa	Ka	S-ka	I-quer	n	Dpk/pH	R	!
Messpkt. Nr.	pKa	(pKa-(pKa-quer))	1000					

! .9271	.0147	1.1834E-01	3.9934E-03	8.1749E-02	9!+7.9485E-02	.960701		
---------	-------	------------	------------	------------	---------------	---------	--	--

45	.905	-22	157	.918	-9	169	.918	-9	181	.935	8	93	.945	17	1105	.972	45	!
51	.909	-18	163	.911	-16	175	.922	-5	187	.940	13	99	.947	20				

! 6.8014	.0336	1.5841E-07	1.2366E-08	6.6172E-02	9!+9.0368E-02	.994481		
----------	-------	------------	------------	------------	---------------	---------	--	--

136	6.723	-78	1148	6.765	-36	1160	6.793	-9	1172	6.816	15	1184	6.839	37	1196	6.852	50	!
142	6.746	-56	1154	6.779	-22	1166	6.804	3	1178	6.828	26	1190	6.843	42				

! 10.3399	.0043	4.5721E-11	4.5244E-13	5.5375E-02	9!-7.1443E-03	.550051		
-----------	-------	------------	------------	------------	---------------	---------	--	--

226	10.331	-9	1238	10.342	2	1250	10.345	5	1262	10.343	3	1274	10.336	-4	1286	10.335	-5	!
232	10.339	-1	1244	10.347	7	1256	10.346	6	1268	10.340	0	1280	10.334	-6				

Berechnung von Titrationskurven von Saeuren, Basen, Ampholyten

Vers.Nr.: M012/252 Band: O-M060-17 Auswertung mit:PA35(N70) vom 18.12.1982
 Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: PDE (N001) Fassung vom 05.12.1982
 C(H,OH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CD2/KOH: 25.0 Grad;
 Untersucher: Schlerf G.
 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8,-trimethoxy-2-methylchinolin

Elektrolytzusatz:

.45000 mmol KCl

Aequ.-Pkt:	ml-KOH	pH	HWP:	ml-KOH	pH
	.62604	2.091		1.52957	2.414
	2.43309	4.625		3.33662	7.099
	4.24014	8.749		5.14367	10.380
	6.04719	11.116			

Einwaage ber.: .197420 mmol, Abweichung: -1.100 %

HCl-Zusatz ber.: .660656 mmol, entspricht: 6.0472 ml 0.10925 N-KOH

pH-Werte korr. mit Eichp.: pH-korr = A + BpH : A = .295805 B = 1.004910

Iterationen zur Optimierung der pKa-Werte

It-Nr.	Ka	pKa	s-pKa	n[Dpk/pH:Byx	Bxy	R	!St:Min:Sec
30	1.178E-01	.9288	.0178	20!+8.113E-02	+1.184E+01	.98030!00:31:29	
	1.583E-07	6.8004	.0352	19!+9.084E-02	+1.087E+01	.99360!00:32:02	
	4.574E-11	10.3397	.0043	19!-5.177E-03	-3.036E+01	.39643!00:32:35	

! pKa	S-pKa	Ka	S-Ka	I-guer	n	DpK/pH	R	!
Messpkt.	Nr.	pKa (pKa-(pKa-guer))!1000						

! .9288	.0178	1.1790E-01	4.8033E-03	8.1505E-02	20!+8.1135E-02	.98030!		
---------	-------	------------	------------	------------	----------------	---------	--	--

45	.905	-24	57	.918	-11	69	.918	-11	81	.935	6	93	.944	15	105	.971	42
48	.906	-23	60	.911	-18	72	.919	-10	84	.937	8	96	.948	19	108	.965	36
51	.909	-20	63	.911	-18	75	.922	-7	87	.940	11	99	.946	17			
54	.907	-22	66	.915	-14	78	.931	2	90	.942	13	102	.957	20			

! 6.8004	.0352	1.5883E-07	1.3044E-08	6.6173E-02	19!+9.0844E-02	.99360!		
----------	-------	------------	------------	------------	----------------	---------	--	--

136	6.723	-78	148	6.765	-35	160	6.793	-8	172	6.816	15	184	6.838	38	196	6.851	51
139	6.733	-68	151	6.772	-29	163	6.797	-3	175	6.822	22	187	6.842	41			
142	6.746	-55	154	6.779	-21	166	6.804	3	178	6.827	27	190	6.843	42			
145	6.755	-45	157	6.787	-14	169	6.811	10	181	6.831	31	193	6.849	49			

! 10.3397	.0043	4.5747E-11	4.5255E-13	5.5479E-02	19!-5.1767E-03	.39643!		
-----------	-------	------------	------------	------------	----------------	---------	--	--

226	10.330	-10	1238	10.342	2	1250	10.344	4	1262	10.342	2	1274	10.335	-5	1286	10.335	-5
229	10.334	-6	1241	10.343	3	1253	10.345	5	1265	10.340	1	1277	10.335	-5			
232	10.338	-1	1244	10.347	7	1256	10.346	6	1268	10.340	0	1280	10.334	-6			
235	10.340	1	1247	10.347	7	1259	10.343	4	1271	10.338	-2	1283	10.335	-5			

	0.			10.			20.			30.			40.			50.		
0	0.000	1.946	7	0.200	1.989	1	0.400	2.035	-1	0.600	2.085	-2	0.800	2.141	-1	1.000	2.203	-2
1	0.020	1.950	3	0.220	1.993	0	0.420	2.040	-0	0.620	2.091	-1	0.820	2.147	-2	1.020	2.210	-4
2	0.040	1.954	2	0.240	1.997	1	0.440	2.045	-0	0.640	2.096	-1	0.840	2.153	-4	1.040	2.216	-3
3	0.060	1.958	2	0.260	2.002	0	0.460	2.050	-2	0.660	2.101	-3	0.860	2.159	-1	1.060	2.223	-1
4	0.080	1.962	1	0.280	2.007	-0	0.480	2.055	-1	0.680	2.107	-0	0.880	2.165	-2	1.080	2.230	-4
5	0.100	1.967	1	0.300	2.011	1	0.500	2.060	-1	0.700	2.112	-2	0.900	2.171	-4	1.100	2.237	-3
6	0.120	1.971	1	0.320	2.016	-1	0.520	2.065	-2	0.720	2.118	-2	0.920	2.177	-2	1.120	2.244	-2
7	0.140	1.975	1	0.340	2.021	-1	0.540	2.070	-1	0.740	2.124	-1	0.940	2.184	-0	1.140	2.251	-2
8	0.160	1.980	1	0.360	2.025	1	0.560	2.075	-1	0.760	2.129	-2	0.960	2.190	-4	1.160	2.259	-2
9	0.180	1.984	1	0.380	2.030	-2	0.580	2.080	-2	0.780	2.135	-3	0.980	2.197	-1	1.180	2.266	-2
	60.			70.			80.			90.			100.			110.		
0	1.200	2.274	-3	1.400	2.356	-5	1.600	2.454	-3	1.800	2.580	1	2.000	2.748	8	2.200	3.022	16
1	1.220	2.281	-4	1.420	2.365	-2	1.620	2.465	1	1.820	2.593	4	2.020	2.770	5	2.220	3.062	11
2	1.240	2.289	-1	1.440	2.374	-2	1.640	2.477	-1	1.840	2.608	-4	2.040	2.792	6	2.240	3.105	32
3	1.260	2.297	-3	1.460	2.383	-6	1.660	2.488	-4	1.860	2.624	2	2.060	2.815	15	2.260	3.153	26
4	1.280	2.305	-4	1.480	2.393	-2	1.680	2.501	1	1.880	2.639	3	2.080	2.839	5	2.280	3.204	22
5	1.300	2.313	-2	1.500	2.403	-1	1.700	2.512	-1	1.900	2.656	-3	2.100	2.865	9	2.300	3.268	61
6	1.320	2.321	-3	1.520	2.412	-4	1.720	2.525	-3	1.920	2.674	3	2.120	2.892	17	2.320	3.338	65
7	1.340	2.330	-5	1.540	2.423	-2	1.740	2.539	1	1.940	2.691	7	2.140	2.921	12	2.340	3.423	39
8	1.360	2.338	-2	1.560	2.433	1	1.760	2.551	-0	1.960	2.709	-1	2.160	2.953	7	2.360	3.527	97
9	1.380	2.347	-2	1.580	2.444	-3	1.780	2.565	-4	1.980	2.729	2	2.180	2.986	26	2.380	3.664	126
	120.			130.			140.			150.			160.			170.		
0	2.400	3.862	30	2.600	6.115	-104	2.800	6.510	-56	3.000	6.760	-25	3.200	6.964	-8	3.400	7.154	9
1	2.420	4.209	171	2.620	6.169	-91	2.820	6.539	-54	3.020	6.782	-29	3.220	6.984	-8	3.420	7.173	14
2	2.440	4.867	-112	2.640	6.218	-93	2.840	6.566	-55	3.040	6.803	-23	3.240	7.003	-0	3.440	7.192	15
3	2.460	5.308	-247	2.660	6.263	-89	2.860	6.593	-48	3.060	6.824	-17	3.260	7.022	-3	3.460	7.212	14
4	2.480	5.541	-195	2.680	6.305	-75	2.880	6.619	-46	3.080	6.845	-21	3.280	7.041	-3	3.480	7.231	18
5	2.500	5.697	-168	2.700	6.344	-78	2.900	6.644	-45	3.100	6.866	-18	3.300	7.060	5	3.500	7.250	22
6	2.520	5.814	-158	2.720	6.381	-78	2.920	6.668	-36	3.120	6.886	-12	3.320	7.079	3	3.520	7.270	20
7	2.540	5.908	-131	2.740	6.416	-62	2.940	6.692	-34	3.140	6.906	-14	3.340	7.098	5	3.540	7.290	23
8	2.560	5.986	-116	2.760	6.448	-65	2.960	6.715	-35	3.160	6.926	-11	3.360	7.117	11	3.560	7.310	27
9	2.580	6.055	-118	2.780	6.480	-68	2.980	6.738	-29	3.180	6.945	-7	3.380	7.135	10	3.580	7.330	25
	180.			190.			200.			210.			220.			230.		
0	3.600	7.350	26	3.800	7.577	42	4.000	7.888	54	4.200	8.523	16	4.400	9.423	-21	4.600	9.808	-7
1	3.620	7.371	31	3.820	7.603	44	4.020	7.930	45	4.220	8.632	0	4.420	9.475	-15	4.620	9.837	2
2	3.640	7.392	30	3.840	7.629	42	4.040	7.974	49	4.240	8.747	1	4.440	9.522	-7	4.640	9.864	-1
3	3.660	7.413	30	3.860	7.657	48	4.060	8.021	54	4.260	8.863	-12	4.460	9.566	-13	4.660	9.890	-3
4	3.680	7.435	38	3.880	7.686	48	4.080	8.073	46	4.280	8.971	-28	4.480	9.607	-13	4.680	9.916	2
5	3.700	7.457	35	3.900	7.715	44	4.100	8.129	41	4.300	9.070	-18	4.500	9.645	-4	4.700	9.941	0
6	3.720	7.480	33	3.920	7.746	51	4.120	8.191	39	4.320	9.158	-21	4.520	9.681	-9	4.720	9.965	-1
7	3.740	7.503	41	3.940	7.779	52	4.140	8.260	43	4.340	9.236	-23	4.540	9.715	-8	4.740	9.988	3
8	3.760	7.527	39	3.960	7.814	47	4.160	8.338	29	4.360	9.305	-19	4.560	9.748	-1	4.760	10.011	2
9	3.780	7.552	37	3.980	7.850	49	4.180	8.424	36	4.380	9.367	-14	4.580	9.779	-5	4.780	10.033	-1
	240.			250.			260.			270.			280.			290.		
0	4.800	10.054	2	5.000	10.251	4	5.200	10.425	3	5.400	10.591	-1	5.600	10.755	-5	5.800	10.918	-3
1	4.820	10.076	3	5.020	10.269	1	5.220	10.442	-0	5.420	10.607	-2	5.620	10.771	0	5.820	10.935	-1
2	4.840	10.096	0	5.040	10.287	1	5.240	10.459	2	5.440	10.624	2	5.640	10.787	-2	5.840	10.951	-3
3	4.860	10.117	2	5.060	10.304	4	5.260	10.475	3	5.460	10.640	-1	5.660	10.804	-4	5.860	10.967	-3
4	4.880	10.137	6	5.080	10.322	1	5.280	10.492	-1	5.480	10.656	-4	5.680	10.820	-1	5.880	10.983	2
5	4.900	10.156	-0	5.100	10.339	1	5.300	10.508	0	5.500	10.673	2	5.700	10.837	-1	5.900	10.999	-2
6	4.920	10.176	13	5.120	10.357	5	5.320	10.525	1	5.520	10.689	-2	5.720	10.853	-4	5.920	11.015	-3
7	4.940	10.195	6	5.140	10.374	3	5.340	10.541	-0	5.540	10.705	-4	5.740	10.869	-2	5.940	11.031	3
8	4.960	10.214	2	5.160	10.391	0	5.360	10.558	0	5.560	10.722	-0	5.760	10.886	0	5.960	11.047	1
9	4.980	10.232	-1	5.180	10.408	3	5.380	10.574	3	5.580	10.738	-1	5.780	10.902	-4	5.980	11.062	-3
	300.			310.			320.			330.			340.			350.		
0	6.000	11.078	3	6.200	11.225	8	6.400	11.353	11	6.600	11.462	7	6.800	11.553	-3	7.000	11.630	-17
1	6.020	11.093	1	6.220	11.239	6	6.420	11.365	9	6.620	11.471	9	6.820	11.561	-1	7.020	11.637	-19
2	6.040	11.108	0	6.240	11.252	8	6.440	11.376	13	6.640	11.481	10	6.840	11.569	-4	7.040	11.644	-23
3	6.060	11.124	5	6.260	11.266	11	6.460	11.388	11	6.660	11.491	6	6.860	11.577	-6	7.060	11.650	-24
4	6.080	11.139	4	6.280	11.279	7	6.480	11.399	8	6.680	11.500	7	6.880	11.585	-6	7.080	11.657	-26
5	6.100	11.154	1	6.300	11.292	8	6.500	11.410	13	6.700	11.509	8	6.900	11.593	-9	7.100	11.664	-31
6	6.120	11.168	5	6.320	11.304	12	6.520	11.421	12	6.720	11.518	4	6.920	11.600	-12	7.120	11.670	-30
7	6.140	11.183	9	6.340	11.317	10	6.540	11.431	10	6.740	11.527	3	6.940	11.608	-12	7.140	11.677	-34
8	6.160	11.197	3	6.360	11.329	9	6.560	11.441	12	6.760	11.536	3	6.960	11.615	-14	7.160	11.683	-36
9	6.180	11.211	6	6.380	11.341	13	6.580	11.452	10	6.780	11.544	-0	6.980	11.622	-17	7.180	11.689	-33
	360.			370.			380.			390.			400.			410.		
0	7.200	11.696	-39	7.400	11.753	-58	7.600	11.803	-76	7.800	11.848	-81	8.000	11.888	-85			
1	7.220	11.702	-42	7.420	11.758	-61	7.620	11.808	-73	7.820	11.852	-81						
2	7.240	11.708	-44	7.440	11.763	-63	7.640	11.813	-74	7.840	11.856	-81						
3	7.260	11.714	-44	7.460	11.769	-63	7.660	11.817	-75	7.860	11.860	-85						
4	7.280	11.719	-48	7.480	11.774	-65	7.680	11.822	-77	7.880	11.864	-82						
5	7.300	11.725	-51	7.500	11.779	-66	7.700	11.826	-77	7.900	11.868	-83						
6	7.320	11.731	-51	7.520	11.784	-67	7.720	11.831	-78	7.920	11.872	-84						
7	7.340	11.736	-54	7.540	11.789	-69	7.740	11.835	-79	7.940	11.876	-84						

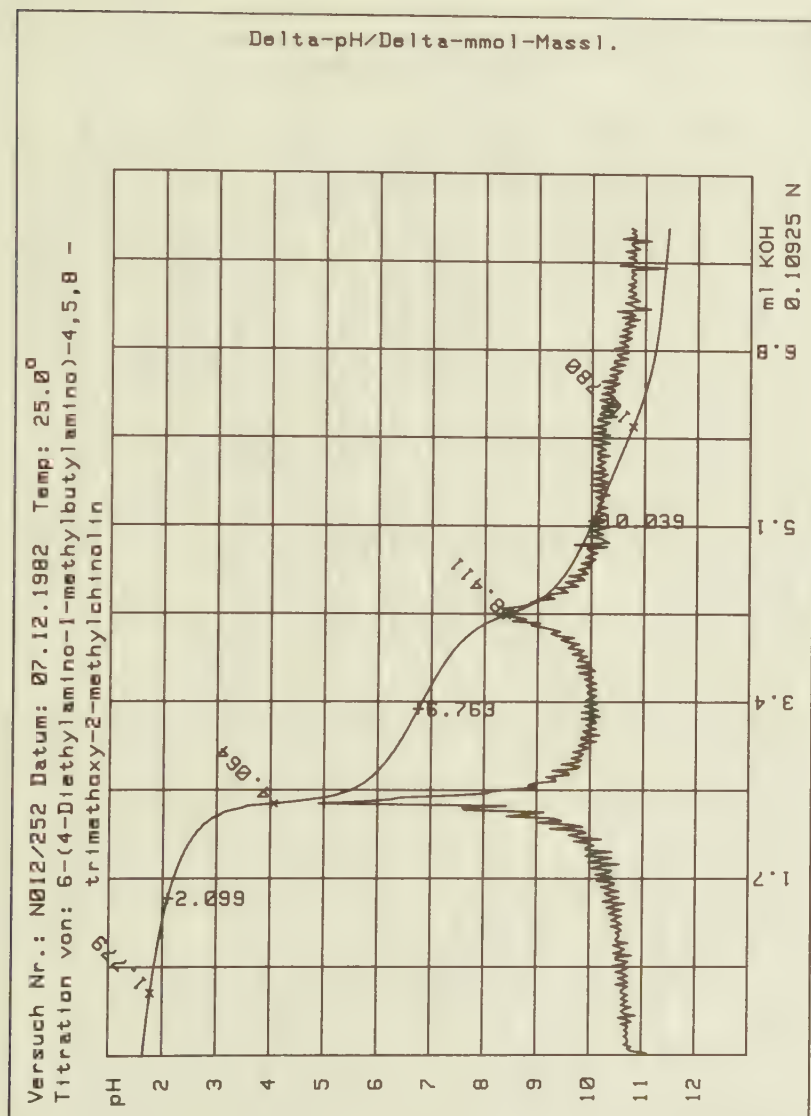


Abb.26

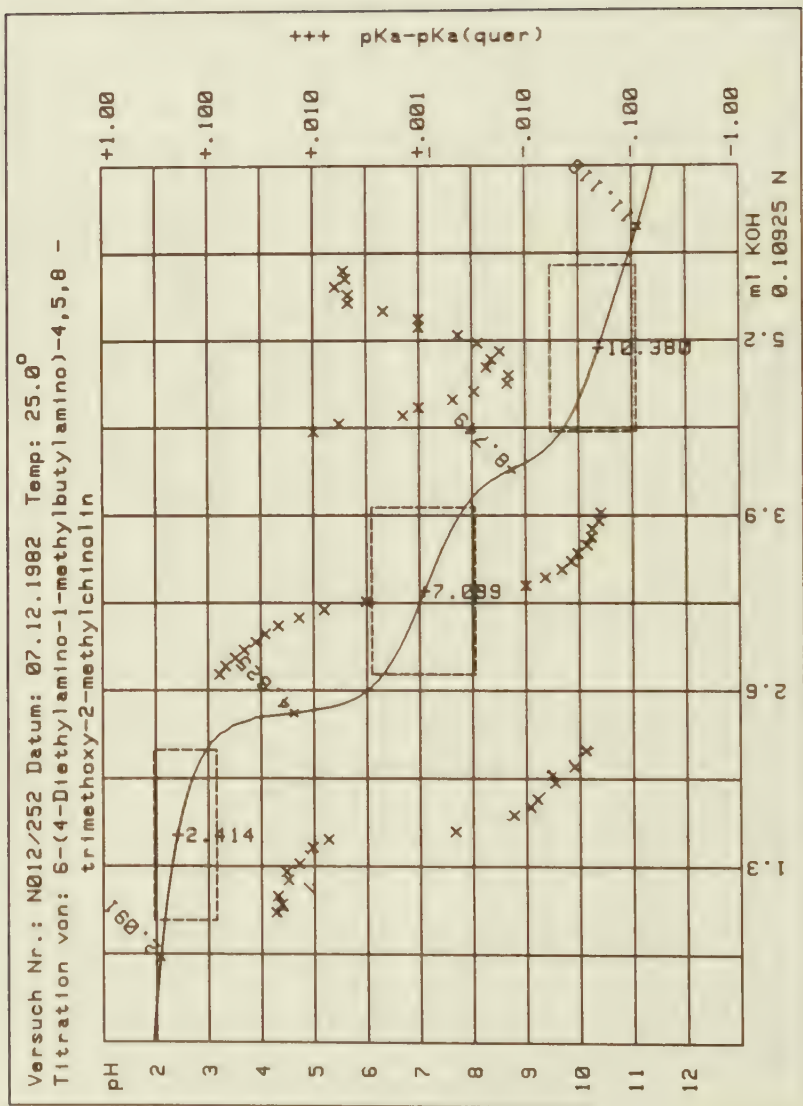


Abb. 27

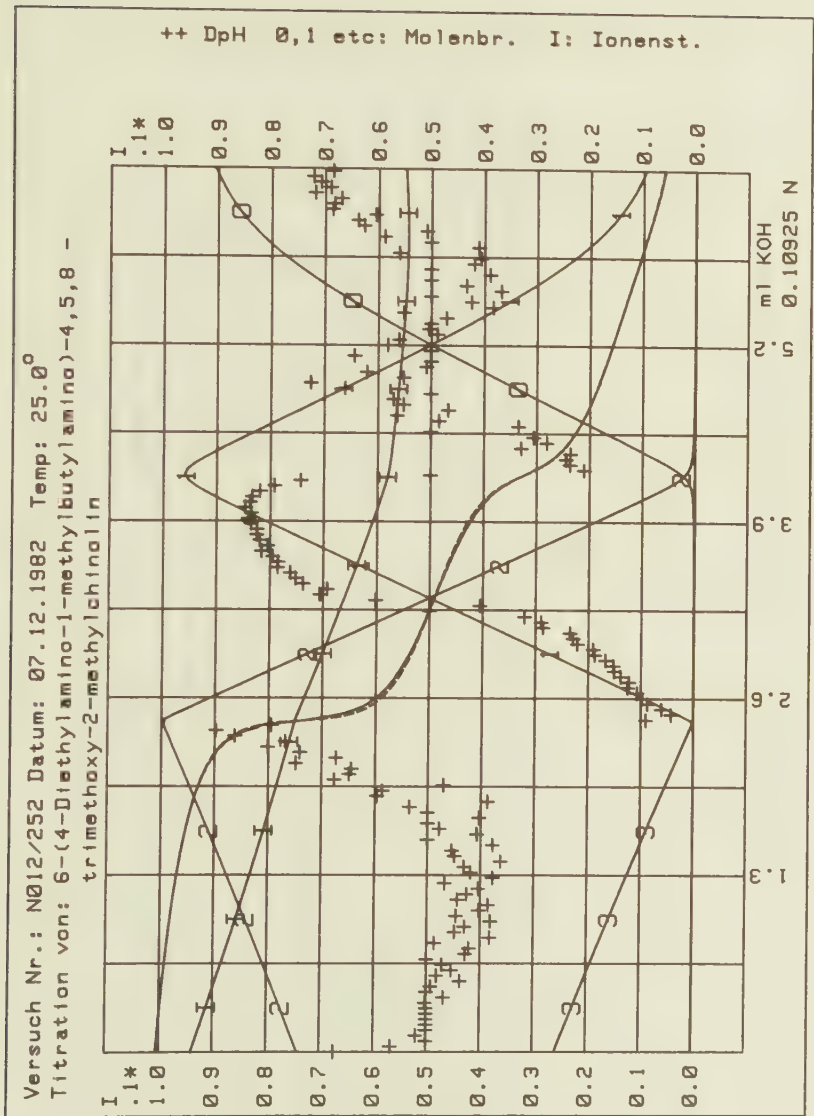


Abb.28

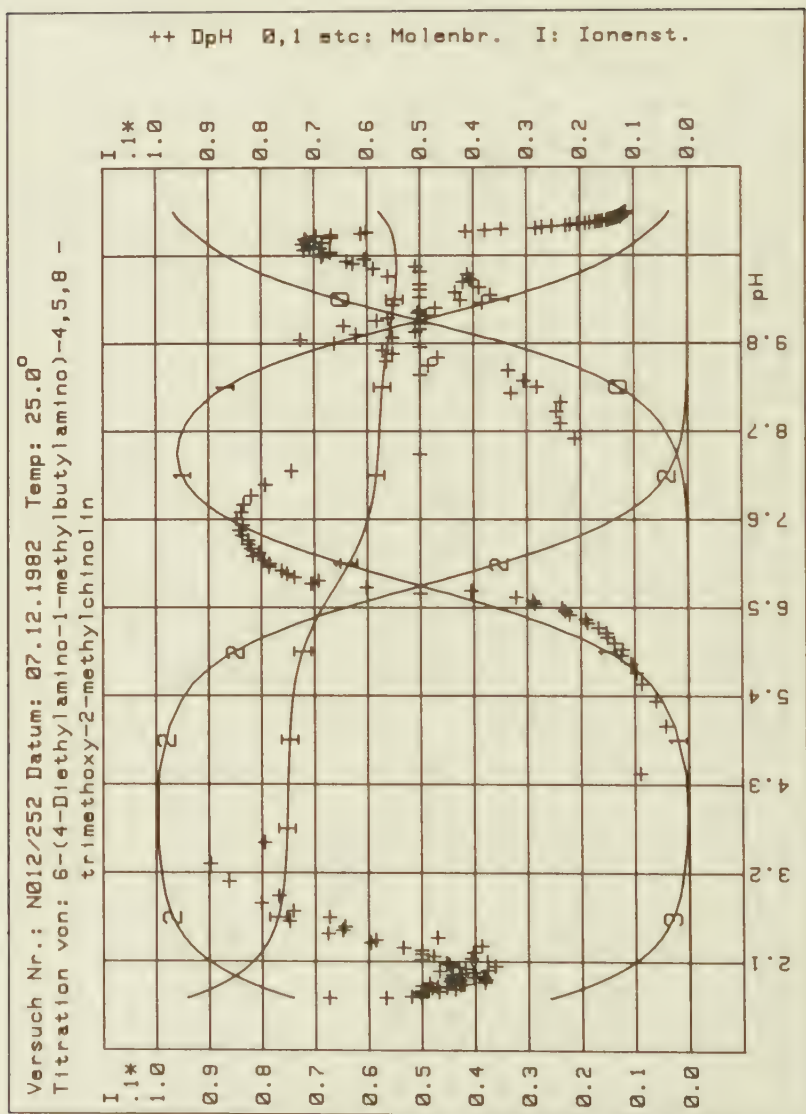


Abb.29

6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8,-trimethoxy-2-methylchinolin
100% Oxidation bei al: 7.3116 pH: 8.346

o/p-Chinon: .9986 / .0014

Tab.00

0.	2.45310x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.79941	.20059	00:00:34
1.	2.44710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.80231	.19766	00:00:48
2.	2.44710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.80522	.19475	00:01:03
3.	2.44910x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.80813	.19184	00:01:17
4.	2.45310x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.81103	.18894	00:01:32
5.	2.45810x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.81394	.18603	00:01:46
6.	2.46410x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.81684	.18316	00:02:03
7.	2.47110x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.81975	.18025	00:02:21
8.	2.47910x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.82266	.17734	00:02:38
9.	2.48710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.82553	.17447	00:02:55
10.	2.49610x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.82841	.17156	00:03:12
11.	2.50410x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.83131	.16869	00:03:30
12.	2.51310x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.83419	.16581	00:03:47
13.	2.52210x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.83706	.16294	00:04:04
14.	2.53110x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.83994	.16006	00:04:21
15.	2.54010x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.84278	.15719	00:04:39
16.	2.54910x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.84563	.15434	00:04:56
17.	2.55910x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.84850	.15150	00:05:13
18.	2.56810x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.85131	.14866	00:05:30
19.	2.57710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.85416	.14584	00:05:48
20.	2.58710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.85697	.14300	00:06:05
21.	2.59710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.85978	.14019	00:06:22
22.	2.60710x: 0.0000	AHn: 0.00000 0.00000	.86259	.13741	00:06:39
23.	2.61710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.86538	.13459	00:06:57
24.	2.62710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.86816	.13181	00:07:14
25.	2.63710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.87094	.12906	00:07:31
26.	2.64810x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.87369	.12628	00:07:48
27.	2.65810x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.87644	.12356	00:08:05
28.	2.66910x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.87916	.12081	00:08:22
29.	2.67910x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.88188	.11809	00:08:40
30.	2.69110x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.88456	.11541	00:08:57
31.	2.70210x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.88725	.11272	00:09:14
32.	2.71410x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.88994	.11006	00:09:31
33.	2.72510x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.89256	.10741	00:09:48
34.	2.73710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.89522	.10478	00:10:06
35.	2.74910x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.89781	.10216	00:10:23
36.	2.76110x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.90041	.09956	00:10:40
37.	2.77210x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.90300	.09700	00:10:57
38.	2.78410x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.90553	.09444	00:11:14
39.	2.79610x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.90806	.09191	00:11:32
40.	2.80810x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.91059	.08938	00:11:49
41.	2.82110x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.91306	.08691	00:12:06
42.	2.83410x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.91553	.08444	00:12:23
43.	2.84610x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.91800	.08200	00:12:40
44.	2.85910x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.92041	.07956	00:12:57
45.	2.87210x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.92278	.07719	00:13:14
46.	2.88510x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.92516	.07481	00:13:31
47.	2.89910x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.92750	.07247	00:13:48
48.	2.91310x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.92981	.07016	00:14:06
49.	2.92710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.93209	.06784	00:14:23
50.	2.94110x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.93438	.06559	00:14:40
51.	2.95510x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.93659	.06338	00:14:57
52.	2.96810x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.93881	.06116	00:15:14
53.	2.98310x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.94097	.05897	00:15:31
54.	2.99710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.94313	.05684	00:15:48
55.	3.01310x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00003	.94522	.05472	00:16:05
56.	3.02710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00006	.94731	.05263	00:16:23
57.	3.04210x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00006	.94938	.05059	00:16:41
58.	3.05710x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00006	.95141	.04856	00:16:58
59.	3.07210x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00006	.95338	.04656	00:17:16
60.	3.08810x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00006	.95534	.04459	00:17:31
61.	3.10510x: 0.0000	AHn: 0.00000 .00006	.95728	.04266	00:17:46

62.	3.121:0x:	.0000:	AHn:	0.00000	.00006	.95916	.04078:	00:19:10
63.	3.137:0x:	.0048:	AHn:	0.00000	.00006	.96069	.03925:	00:21:30
64.	3.152:0x:	.0107:	AHn:	0.00000	.00006	.96197	.03797:	00:23:56
65.	3.169:0x:	.0149:	AHn:	0.00000	.00006	.96338	.03656:	00:26:06
66.	3.185:0x:	.0201:	AHn:	0.00000	.00006	.96466	.03525:	00:28:26
67.	3.202:0x:	.0246:	AHn:	0.00000	.00009	.96594	.03397:	00:30:48
68.	3.219:0x:	.0292:	AHn:	0.00000	.00009	.96666	.03328:	00:32:47
69.	3.236:0x:	.0340:	AHn:	0.00000	.00009	.96834	.03159:	00:33:48
70.	3.254:0x:	.0382:	AHn:	0.00000	.00009	.96966	.03025:	00:35:33
71.	3.272:0x:	.0425:	AHn:	0.00000	.00009	.97088	.02903:	00:37:01
72.	3.291:0x:	.0464:	AHn:	0.00000	.00009	.97206	.02784:	00:39:26
73.	3.311:0x:	.0505:	AHn:	0.00000	.00009	.97328	.02663:	00:40:58
74.	3.329:0x:	.0554:	AHn:	0.00000	.00009	.97431	.02559:	00:43:24
75.	3.349:0x:	.0592:	AHn:	0.00000	.00013	.97544	.02444:	00:45:32
76.	3.369:0x:	.0633:	AHn:	0.00000	.00013	.97650	.02338:	00:47:56
77.	3.388:0x:	.0682:	AHn:	0.00000	.00013	.97747	.02241:	00:50:25
78.	3.409:0x:	.0722:	AHn:	0.00000	.00013	.97850	.02134:	00:51:54
79.	3.430:0x:	.0764:	AHn:	0.00000	.00013	.97953	.02034:	00:54:14
80.	3.452:0x:	.0804:	AHn:	0.00000	.00016	.98050	.01938:	00:56:36
81.	3.473:0x:	.0851:	AHn:	0.00000	.00016	.98134	.01853:	00:59:03
82.	3.495:0x:	.0895:	AHn:	0.00000	.00016	.98225	.01759:	01:01:07
83.	3.520:0x:	.0934:	AHn:	0.00000	.00016	.98319	.01663:	01:02:32
84.	3.543:0x:	.0979:	AHn:	0.00000	.00019	.98406	.01578:	01:04:51
85.	3.567:0x:	.1023:	AHn:	0.00000	.00019	.98484	.01497:	01:07:18
86.	3.591:0x:	.1070:	AHn:	0.00000	.00019	.98563	.01419:	01:09:10
87.	3.617:0x:	.1113:	AHn:	0.00000	.00022	.98644	.01334:	01:11:09
88.	3.643:0x:	.1158:	AHn:	0.00000	.00022	.98719	.01256:	01:12:37
89.	3.670:0x:	.1203:	AHn:	0.00000	.00025	.98791	.01184:	01:14:29
90.	3.698:0x:	.1249:	AHn:	0.00000	.00025	.98869	.01106:	01:16:42
91.	3.729:0x:	.1292:	AHn:	0.00000	.00028	.98941	.01031:	01:19:02
92.	3.758:0x:	.1342:	AHn:	0.00000	.00028	.99006	.00963:	01:21:26
93.	3.790:0x:	.1387:	AHn:	0.00000	.00031	.99069	.00900:	01:23:50
94.	3.823:0x:	.1434:	AHn:	0.00000	.00034	.99134	.00834:	01:25:23
95.	3.857:0x:	.1482:	AHn:	0.00000	.00038	.99194	.00769:	01:27:01
96.	3.893:0x:	.1531:	AHn:	0.00000	.00041	.99253	.00706:	01:29:30
97.	3.931:0x:	.1582:	AHn:	0.00000	.00044	.99303	.00653:	01:32:04
98.	3.971:0x:	.1632:	AHn:	0.00000	.00047	.99356	.00597:	01:34:19
99.	4.013:0x:	.1683:	AHn:	0.00000	.00053	.99409	.00538:	01:36:26
100.	4.058:0x:	.1735:	AHn:	0.00000	.00059	.99459	.00481:	01:38:58
101.	4.107:0x:	.1787:	AHn:	0.00000	.00066	.99503	.00434:	01:41:20
102.	4.159:0x:	.1842:	AHn:	0.00000	.00075	.99544	.00381:	01:44:09
103.	4.215:0x:	.1897:	AHn:	0.00000	.00084	.99581	.00334:	01:46:50
104.	4.274:0x:	.1956:	AHn:	0.00000	.00097	.99606	.00297:	01:50:02
105.	4.341:0x:	.2015:	AHn:	0.00000	.00113	.99634	.00253:	01:52:54
106.	4.413:0x:	.2077:	AHn:	0.00000	.00131	.99653	.00216:	01:55:30
107.	4.492:0x:	.2141:	AHn:	0.00000	.00156	.99663	.00181:	01:58:38
108.	4.584:0x:	.2206:	AHn:	0.00000	.00197	.99659	.00147:	02:02:09
109.	4.679:0x:	.2278:	AHn:	0.00000	.00244	.99641	.00116:	02:05:50
110.	4.786:0x:	.2352:	AHn:	0.00000	.00306	.99600	.00094:	02:09:44
111.	4.899:0x:	.2431:	AHn:	0.00000	.00394	.99534	.00072:	02:13:46
112.	5.014:0x:	.2515:	AHn:	0.00000	.00528	.99419	.00053:	02:18:10
113.	5.134:0x:	.2602:	AHn:	0.00000	.00697	.99263	.00041:	02:22:25
114.	5.244:0x:	.2693:	AHn:	0.00000	.00891	.99078	.00031:	02:26:45
115.	5.356:0x:	.2784:	AHn:	0.00000	.01125	.98850	.00025:	02:31:26
116.	5.458:0x:	.2878:	AHn:	0.00000	.01419	.98559	.00019:	02:35:33
117.	5.551:0x:	.2971:	AHn:	0.00000	.01750	.98234	.00016:	02:39:36
118.	5.637:0x:	.3066:	AHn:	0.00000	.02103	.97884	.00013:	02:43:48
119.	5.705:0x:	.3162:	AHn:	0.00000	.02484	.97506	.00013:	02:46:28
120.	5.766:0x:	.3260:	AHn:	0.00000	.02831	.97159	.00009:	02:50:42
121.	5.814:0x:	.3360:	AHn:	0.00000	.03166	.96825	.00009:	02:54:57
122.	5.854:0x:	.3461:	AHn:	0.00000	.03419	.96575	.00009:	02:59:16
123.	5.890:0x:	.3563:	AHn:	0.00000	.03738	.96256	.00006:	03:02:58
124.	5.917:0x:	.3668:	AHn:	0.00000	.04028	.95966	.00006:	03:06:41
125.	5.944:0x:	.3772:	AHn:	0.00000	.04166	.95828	.00006:	03:10:33
126.	5.970:0x:	.3877:	AHn:	0.00000	.04425	.95569	.00006:	03:14:18
127.	5.990:0x:	.3983:	AHn:	0.00000	.04663	.95331	.00006:	03:17:56
128.	6.011:0x:	.4089:	AHn:	0.00000	.04947	.95047	.00006:	03:22:31

129.:	6.028:0x:	.4197:	AHn: 0.00000	.05091	.94906	.00006:	03:27:21
130.:	6.044:0x:	.4305:	AHn: 0.00000	.05228	.94769	.00006:	03:31:18
131.:	6.061:0x:	.4412:	AHn: 0.00000	.05484	.94513	.00003:	03:34:36
132.:	6.076:0x:	.4521:	AHn: 0.00000	.05591	.94403	.00003:	03:37:29
133.:	6.093:0x:	.4628:	AHn: 0.00000	.05788	.94206	.00003:	03:41:23
134.:	6.106:0x:	.4738:	AHn: 0.00000	.05991	.94006	.00003:	03:45:10
135.:	6.121:0x:	.4846:	AHn: 0.00000	.06259	.93734	.00003:	03:48:21
136.:	6.137:0x:	.4954:	AHn: 0.00000	.06450	.93547	.00003:	03:52:39
137.:	6.150:0x:	.5064:	AHn: 0.00000	.06575	.93422	.00003:	03:56:41
138.:	6.167:0x:	.5172:	AHn: 0.00000	.06878	.93119	.00003:	04:00:01
139.:	6.181:0x:	.5281:	AHn: 0.00000	.07003	.92991	.00003:	04:03:59
140.:	6.196:0x:	.5390:	AHn: 0.00000	.07291	.92706	.00003:	04:07:40
141.:	6.212:0x:	.5499:	AHn: 0.00000	.07603	.92394	.00003:	04:11:39
142.:	6.225:0x:	.5609:	AHn: 0.00000	.07716	.92281	.00003:	04:15:45
143.:	6.241:0x:	.5717:	AHn: 0.00000	.08066	.91931	.00003:	04:18:59
144.:	6.256:0x:	.5827:	AHn: 0.00000	.08356	.91641	.00003:	04:21:28
145.:	6.271:0x:	.5936:	AHn: 0.00000	.08588	.91409	.00003:	04:25:09
146.:	6.287:0x:	.6045:	AHn: 0.00000	.08988	.91009	.00003:	04:28:35
147.:	6.301:0x:	.6156:	AHn: 0.00000	.09169	.90828	.00003:	04:32:29
148.:	6.318:0x:	.6265:	AHn: 0.00000	.09416	.90581	.00003:	04:36:44
149.:	6.333:0x:	.6375:	AHn: 0.00000	.09859	.90138	.00003:	04:41:13
150.:	6.350:0x:	.6484:	AHn: 0.00000	.09981	.90016	.00003:	04:45:31
151.:	6.367:0x:	.6594:	AHn: 0.00000	.10519	.89478	.00003:	04:48:51
152.:	6.384:0x:	.6704:	AHn: 0.00000	.10713	.89284	.00003:	04:53:02
153.:	6.402:0x:	.6814:	AHn: 0.00000	.11203	.88794	.00003:	04:56:36
154.:	6.419:0x:	.6925:	AHn: 0.00000	.11672	.88325	.00003:	05:00:34
155.:	6.437:0x:	.7035:	AHn: 0.00000	.12091	.87906	.00003:	05:04:49
156.:	6.456:0x:	.7145:	AHn: 0.00000	.12566	.87431	.00003:	05:08:42
157.:	6.473:0x:	.7257:	AHn: 0.00000	.12997	.87000	.00003:	05:13:06
158.:	6.494:0x:	.7367:	AHn: 0.00000	.13481	.86516	.00003:	05:15:52
159.:	6.512:0x:	.7478:	AHn: 0.00000	.14006	.85991	0.00000:	05:18:24
160.:	6.533:0x:	.7589:	AHn: .00003	.14766	.85231	0.00000:	05:22:21
161.:	6.555:0x:	.7700:	AHn: .00003	.15163	.84834	0.00000:	05:26:26
162.:	6.576:0x:	.7812:	AHn: .00003	.15947	.84050	0.00000:	05:28:54
163.:	6.601:0x:	.7923:	AHn: .00003	.16563	.83434	0.00000:	05:31:41
164.:	6.622:0x:	.8036:	AHn: .00003	.17350	.82647	0.00000:	05:35:01
165.:	6.648:0x:	.8148:	AHn: .00003	.18194	.81803	0.00000:	05:38:39
166.:	6.674:0x:	.8260:	AHn: .00003	.18959	.81038	0.00000:	05:42:37
167.:	6.700:0x:	.8373:	AHn: .00003	.20306	.79688	0.00000:	05:45:58
168.:	6.731:0x:	.8486:	AHn: .00003	.21469	.78525	0.00000:	05:49:22
169.:	6.759:0x:	.8600:	AHn: .00003	.22203	.77791	0.00000:	05:53:49
170.:	6.794:0x:	.8714:	AHn: .00006	.23731	.76263	0.00000:	05:58:32
171.:	6.831:0x:	.8828:	AHn: .00006	.25247	.74747	0.00000:	06:02:31
172.:	6.869:0x:	.8943:	AHn: .00006	.26609	.73384	0.00000:	06:06:49
173.:	6.914:0x:	.9058:	AHn: .00006	.28816	.71178	0.00000:	06:10:50
174.:	6.960:0x:	.9175:	AHn: .00009	.31050	.68941	0.00000:	06:13:42
175.:	7.018:0x:	.9292:	AHn: .00013	.33906	.66084	0.00000:	06:17:49
176.:	7.085:0x:	.9410:	AHn: .00016	.37566	.62328	0.00000:	06:22:07
177.:	7.163:0x:	.9530:	AHn: .00019	.41288	.58694	0.00000:	06:26:38
178.:	7.273:0x:	.9649:	AHn: .00028	.47441	.52531	0.00000:	06:31:00
179.:	7.416:0x:	.9771:	AHn: .00044	.55509	.44447	0.00000:	06:35:20
180.:	7.652:0x:	.9881:	AHn: .00100	.69147	.30753	0.00000:	06:40:18
181.:	7.958:0x:	.9959:	AHn: .00241	.81794	.17966	0.00000:	06:43:29
182.:	8.182:0x:	1.0000:	AHn: .00466	.88675	.10859	0.00000:	06:45:10

6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methylchinolin
Vers.Nr.: M012/252 Band: 0-M060-17 Auswertung mit: PA35(W70) vom 18.12.1982
Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: PDE (M001) Fassung vom 05.12.1982
C(H,OH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CD2/KOH: 25.0 Grad;
Untersucher: Schlerf G.

Tab.O1

Oxidationsgeschw.-Konst. $K = f(\text{Summe}(B))$

K: pseudo-1. Ordnung

1.	.0000	! 47.	.0000	! 93.	.0000	!139.	.0000	:
2.	.0000	! 48.	.0000	! 94.	.0000	!140.	.0000	:
3.	.0000	! 49.	.0000	! 95.	.0000	!141.	.0000	:
4.	.0000	! 50.	.0000	! 96.	.0000	!142.	.0000	:
5.	.0000	! 51.	.0000	! 97.	.0000	!143.	.0000	:
6.	.0000	! 52.	.0000	! 98.	.0000	!144.	.0000	:
7.	.0000	! 53.	.0000	! 99.	.0000	!145.	.0000	:
8.	.0000	! 54.	.0000	!100.	.0000	!146.	.0000	:
9.	.0000	! 55.	.0000	!101.	.0000	!147.	.0000	:
10.	.0000	! 56.	.0000	!102.	.0000	!148.	.0000	:
11.	.0000	! 57.	.0000	!103.	.0000	!149.	.0000	:
12.	.0000	! 58.	.0000	!104.	.0000	!150.	.0000	:
13.	.0000	! 59.	.0000	!105.	.0000	!151.	.0000	:
14.	.0000	! 60.	.0000	!106.	.0000	!152.	.0000	:
15.	.0000	! 61.	.0000	!107.	.0000	!153.	.0000	:
16.	.0000	! 62.	.0000	!108.	.0000	!154.	.0000	:
17.	.0000	! 63.	.0000	!109.	.0000	!155.	.0000	:
18.	.0000	! 64.	.0000	!110.	.0000	!156.	.0000	:
19.	.0000	! 65.	.0000	!111.	.0000	!157.	.0000	:
20.	.0000	! 66.	.0000	!112.	.0000	!158.	.0000	:
21.	.0000	! 67.	.0000	!113.	.0000	!159.	.0000	:
22.	.0000	! 68.	.0000	!114.	.0000	!160.	+2.4664E+01	:
23.	.0000	! 69.	.0000	!115.	.0000	!161.	+2.5854E+01	:
24.	.0000	! 70.	.0000	!116.	.0000	!162.	+2.7406E+01	:
25.	.0000	! 71.	.0000	!117.	.0000	!163.	+2.8712E+01	:
26.	.0000	! 72.	.0000	!118.	.0000	!164.	+3.0788E+01	:
27.	.0000	! 73.	.0000	!119.	.0000	!165.	+3.2280E+01	:
28.	.0000	! 74.	.0000	!120.	.0000	!166.	+3.4656E+01	:
29.	.0000	! 75.	.0000	!121.	.0000	!167.	+3.7382E+01	:
30.	.0000	! 76.	.0000	!122.	.0000	!168.	+3.9709E+01	:
31.	.0000	! 77.	.0000	!123.	.0000	!169.	+4.3920E+01	:
32.	.0000	! 78.	.0000	!124.	.0000	!170.	+2.3636E+01	:
33.	.0000	! 79.	.0000	!125.	.0000	!171.	+2.6079E+01	:
34.	.0000	! 80.	.0000	!126.	.0000	!172.	+2.9242E+01	:
35.	.0000	! 81.	.0000	!127.	.0000	!173.	+3.2723E+01	:
36.	.0000	! 82.	.0000	!128.	.0000	!174.	+2.5389E+01	:
37.	.0000	! 83.	.0000	!129.	.0000	!175.	+2.2127E+01	:
38.	.0000	! 84.	.0000	!130.	.0000	!176.	+2.1475E+01	:
39.	.0000	! 85.	.0000	!131.	.0000	!177.	+2.2750E+01	:
40.	.0000	! 86.	.0000	!132.	.0000	!178.	+2.0277E+01	:
41.	.0000	! 87.	.0000	!133.	.0000	!179.	+2.0239E+01	:
42.	.0000	! 88.	.0000	!134.	.0000	!180.	+1.5604E+01	:
43.	.0000	! 89.	.0000	!135.	.0000	!181.	+1.3079E+01	:
44.	.0000	! 90.	.0000	!136.	.0000	!182.	.0000	:
45.	.0000	! 91.	.0000	!137.	.0000	:		:
46.	.0000	! 92.	.0000	!138.	.0000	:		:

Ox von .10(pH 3.567) bis .90(pH 6.869) ; $K = -5.3474E+01+1.2653E+01pH$
K-quer: +3.1102E+01 S: +6.2231E+00 R: .2188

Ox von .31(pH 5.705) bis .71(pH 6.456) ; $K = +9.9999E+99+1.0000E+00pH$
K-quer: +9.9999E+99 S: +1.0000E+50 R: 1.0000

N012/252 Dt: 60 sec Auswertung der K3[Fe(CN)6]-Oxidation von:

6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methylchinolin
 Vers.Nr.: N012/252 Band: 0-N060-17 Auswertung mit: PA35(W70) vom 18.12.1982
 Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: PDE (N001) Fassung vom 05.12.1982
 C(H,OH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CO2/KOH:; 25.0 Grad;
 Untersucher: Schlerf G.

Tab.02

Oxidationsgeschw.-Konst. $K = f(\text{Summe}(B + BH))$									
K: pseudo-1. Ordnung									
1.	.0000	47.	.0000	93.	+2.8199E-01	139.	+5.5599E-03		
2.	.0000	48.	.0000	94.	+2.6665E-01	140.	+5.4199E-03		
3.	.0000	49.	.0000	95.	+2.5401E-01	141.	+5.3227E-03		
4.	.0000	50.	.0000	96.	+2.3581E-01	142.	+5.4225E-03		
5.	.0000	51.	.0000	97.	+2.3166E-01	143.	+5.2889E-03		
6.	.0000	52.	.0000	98.	+2.1351E-01	144.	+5.2384E-03		
7.	.0000	53.	.0000	99.	+1.9548E-01	145.	+5.2649E-03		
8.	.0000	54.	.0000	100.	+1.7707E-01	146.	+5.1399E-03		
9.	.0000	55.	.0000	101.	+1.6024E-01	147.	+5.2423E-03		
10.	.0000	56.	.0000	102.	+1.5143E-01	148.	+5.1943E-03		
11.	.0000	57.	.0000	103.	+1.3552E-01	149.	+5.1701E-03		
12.	.0000	58.	.0000	104.	+1.2628E-01	150.	+5.2211E-03		
13.	.0000	59.	.0000	105.	+1.1013E-01	151.	+5.1284E-03		
14.	.0000	60.	.0000	106.	+9.9159E-02	152.	+5.2339E-03		
15.	.0000	61.	.0000	107.	+8.7812E-02	153.	+5.1628E-03		
16.	.0000	62.	.0000	108.	+7.1300E-02	154.	+5.1478E-03		
17.	.0000	63.	+1.3045E+00	109.	+6.3684E-02	155.	+5.1696E-03		
18.	.0000	64.	+1.6001E+00	110.	+5.3192E-02	156.	+5.1366E-03		
19.	.0000	65.	+1.1308E+00	111.	+4.4438E-02	157.	+5.2263E-03		
20.	.0000	66.	+1.4188E+00	112.	+3.5622E-02	158.	+5.1900E-03		
21.	.0000	67.	+8.1855E-01	113.	+2.8124E-02	159.	+5.2906E-03		
22.	.0000	68.	+8.5698E-01	114.	+2.3406E-02	160.	+5.2189E-03		
23.	.0000	69.	+8.8435E-01	115.	+1.8894E-02	161.	+5.3275E-03		
24.	.0000	70.	+7.7207E-01	116.	+1.5437E-02	162.	+5.3694E-03		
25.	.0000	71.	+8.1642E-01	117.	+1.2810E-02	163.	+5.4164E-03		
26.	.0000	72.	+7.2017E-01	118.	+1.0804E-02	164.	+5.5444E-03		
27.	.0000	73.	+7.7032E-01	119.	+9.5527E-03	165.	+5.5436E-03		
28.	.0000	74.	+9.3394E-01	120.	+8.5585E-03	166.	+5.7113E-03		
29.	.0000	75.	+5.4752E-01	121.	+7.9437E-03	167.	+5.7520E-03		
30.	.0000	76.	+5.8568E-01	122.	+7.5865E-03	168.	+5.7792E-03		
31.	.0000	77.	+7.0110E-01	123.	+7.1149E-03	169.	+6.1807E-03		
32.	.0000	78.	+5.7321E-01	124.	+6.8541E-03	170.	+6.2234E-03		
33.	.0000	79.	+6.1210E-01	125.	+6.7389E-03	171.	+6.4545E-03		
34.	.0000	80.	+4.6265E-01	126.	+6.4913E-03	172.	+6.8667E-03		
35.	.0000	81.	+5.4924E-01	127.	+6.3631E-03	173.	+7.0960E-03		
36.	.0000	82.	+5.2618E-01	128.	+6.0690E-03	174.	+7.6635E-03		
37.	.0000	83.	+4.5450E-01	129.	+6.0954E-03	175.	+8.1544E-03		
38.	.0000	84.	+4.4874E-01	130.	+6.0830E-03	176.	+8.9070E-03		
39.	.0000	85.	+4.3850E-01	131.	+5.8762E-03	177.	+1.0327E-02		
40.	.0000	86.	+4.7208E-01	132.	+5.9124E-03	178.	+1.2014E-02		
41.	.0000	87.	+3.6348E-01	133.	+5.8091E-03	179.	+1.5939E-02		
42.	.0000	88.	+3.9513E-01	134.	+5.7948E-03	180.	+2.2535E-02		
43.	.0000	89.	+3.4514E-01	135.	+5.6303E-03	181.	+3.8363E-02		
44.	.0000	90.	+3.4933E-01	136.	+5.5813E-03	182.	.0000		
45.	.0000	91.	+2.9496E-01	137.	+5.6449E-03				
46.	.0000	92.	+3.3963E-01	138.	+5.4378E-03				

Ox von .10(pH 3.567) bis .90(pH 6.869) : K = +6.1840E-01-9.8602E-02 pH
 K-quer: +7.2948E-02 S: +1.1987E-01 R: .8774

Ox von .31(pH 5.705) bis .71(pH 6.456) : K = +3.9595E-02-5.4694E-03 pH
 K-quer: +6.0617E-03 S: +1.2832E-03 R: .8980

M012/252 Dt: 60 sec Auswertung der KJ[Fe(CN)6]-Oxidation von:

6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methylchinolin
 Vers.Nr.: M012/252 Band: D-M060-17 Auswertung mit: PA35(M70) vom 18.12.1982
 Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: PDE (M001) Fassung vom 05.12.1982
 C(H,DH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CO2/KOH: 25.0 Grad;
 Untersucher: Schlerf G.

Tab.03

Oxidationsgeschw.-Konst. $K = f(\text{Summe}(B + BH1 + BH2))$

K: pseudo-1. Ordnung

1.	.0000	: 47.	.0000	: 93.	+8.8923E-05	: 139.	+3.8939E-04
2.	.0000	: 48.	.0000	: 94.	+9.2428E-05	: 140.	+3.9516E-04
3.	.0000	: 49.	.0000	: 95.	+9.5992E-05	: 141.	+4.0471E-04
4.	.0000	: 50.	.0000	: 96.	+9.6480E-05	: 142.	+4.1839E-04
5.	.0000	: 51.	.0000	: 97.	+1.0202E-04	: 143.	+4.2660E-04
6.	.0000	: 52.	.0000	: 98.	+1.0068E-04	: 144.	+4.3775E-04
7.	.0000	: 53.	.0000	: 99.	+1.0441E-04	: 145.	+4.5214E-04
8.	.0000	: 54.	.0000	: 100.	+1.0564E-04	: 146.	+4.6196E-04
9.	.0000	: 55.	.0000	: 101.	+1.0561E-04	: 147.	+4.8066E-04
10.	.0000	: 56.	.0000	: 102.	+1.1400E-04	: 148.	+4.8909E-04
11.	.0000	: 57.	.0000	: 103.	+1.1473E-04	: 149.	+5.0975E-04
12.	.0000	: 58.	.0000	: 104.	+1.2270E-04	: 150.	+5.2114E-04
13.	.0000	: 59.	.0000	: 105.	+1.2421E-04	: 151.	+5.3947E-04
14.	.0000	: 60.	.0000	: 106.	+1.3043E-04	: 152.	+5.6070E-04
15.	.0000	: 61.	.0000	: 107.	+1.3746E-04	: 153.	+5.7842E-04
16.	.0000	: 62.	.0000	: 108.	+1.4057E-04	: 154.	+6.0087E-04
17.	.0000	: 63.	+8.4861E-05	: 109.	+1.5541E-04	: 155.	+6.2505E-04
18.	.0000	: 64.	+1.0396E-04	: 110.	+1.6305E-04	: 156.	+6.4547E-04
19.	.0000	: 65.	+7.3355E-05	: 111.	+1.7510E-04	: 157.	+6.7928E-04
20.	.0000	: 66.	+9.1918E-05	: 112.	+1.8823E-04	: 158.	+6.9970E-04
21.	.0000	: 67.	+7.9437E-05	: 113.	+1.9607E-04	: 159.	+7.4103E-04
22.	.0000	: 68.	+8.3106E-05	: 114.	+2.0852E-04	: 160.	+7.7076E-04
23.	.0000	: 69.	+8.5610E-05	: 115.	+2.1261E-04	: 161.	+8.0794E-04
24.	.0000	: 70.	+7.4639E-05	: 116.	+2.1906E-04	: 162.	+8.5643E-04
25.	.0000	: 71.	+7.8827E-05	: 117.	+2.2421E-04	: 163.	+8.9726E-04
26.	.0000	: 72.	+6.9450E-05	: 118.	+2.2724E-04	: 164.	+9.6121E-04
27.	.0000	: 73.	+7.4193E-05	: 119.	+2.3735E-04	: 165.	+1.0088E-03
28.	.0000	: 74.	+8.9857E-05	: 120.	+2.4233E-04	: 166.	+1.0830E-03
29.	.0000	: 75.	+7.0154E-05	: 121.	+2.5149E-04	: 167.	+1.1682E-03
30.	.0000	: 76.	+7.4962E-05	: 122.	+2.5938E-04	: 168.	+1.2409E-03
31.	.0000	: 77.	+8.9646E-05	: 123.	+2.6594E-04	: 169.	+1.3725E-03
32.	.0000	: 78.	+7.3216E-05	: 124.	+2.7611E-04	: 170.	+1.4773E-03
33.	.0000	: 79.	+7.8101E-05	: 125.	+2.8073E-04	: 171.	+1.6300E-03
34.	.0000	: 80.	+7.3715E-05	: 126.	+2.8726E-04	: 172.	+1.8276E-03
35.	.0000	: 81.	+8.7436E-05	: 127.	+2.9670E-04	: 173.	+2.0452E-03
36.	.0000	: 82.	+8.3687E-05	: 128.	+3.0024E-04	: 174.	+2.3802E-03
37.	.0000	: 83.	+7.2219E-05	: 129.	+3.1031E-04	: 175.	+2.7658E-03
38.	.0000	: 84.	+8.5485E-05	: 130.	+3.1804E-04	: 176.	+3.3554E-03
39.	.0000	: 85.	+8.3469E-05	: 131.	+3.2228E-04	: 177.	+4.2656E-03
40.	.0000	: 86.	+8.9790E-05	: 132.	+3.3056E-04	: 178.	+5.7030E-03
41.	.0000	: 87.	+8.0587E-05	: 133.	+3.3622E-04	: 179.	+8.8545E-03
42.	.0000	: 88.	+8.7537E-05	: 134.	+3.4716E-04	: 180.	+1.5604E-02
43.	.0000	: 89.	+8.7319E-05	: 135.	+3.5244E-04	: 181.	+3.1471E-02
44.	.0000	: 90.	+8.8310E-05	: 136.	+3.6000E-04	: 182.	.0000
45.	.0000	: 91.	+8.3821E-05	: 137.	+3.7116E-04		
46.	.0000	: 92.	+9.6452E-05	: 138.	+3.7403E-04		

Ox von .10(pH 3.567) bis .90(pH 6.869) : $K = -1.0081E-03 + 2.5768E-04 \cdot pH$
 K-quer: +4.1730E-04 S: +3.7381E-04 R: .7353

Ox von .31(pH 5.705) bis .71(pH 6.456) : $K = -2.8267E-03 + 5.2496E-04 \cdot pH$
 K-quer: +3.9189E-04 S: +1.1674E-04 R: .9475

6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methylchinolin
 Vers.Nr.: N012/252 Band: D-N060-17 Auswertung mit: PA35(N70) vom 18.12.1982
 Dateneingabe: 07.12.1982 19:47 mit: PDE (N001) Fassung vom 05.12.1982
 C(H,OH,X): .110 .070 .055; R-Ion: 4.0; CQ2/KOH: 25.0 Grad;
 Untersucher: Schlerf G.

Tab.O4

Oxidationsgeschw.-Konst. $K = f(\text{Summe(B + BH}^+ + \text{BH}_2 + \text{BH}_3))$									
K: pseudo-1. Ordnung									
1.		! 47.		! 93.	+8.8122E-05	!139.	+3.8937E-04	!	
2.		! 48.		! 94.	+9.1660E-05	!140.	+3.9515E-04	!	
3.		! 49.		! 95.	+9.5254E-05	!141.	+4.0469E-04	!	
4.		! 50.		! 96.	+9.5799E-05	!142.	+4.1838E-04	!	
5.		! 51.		! 97.	+1.0135E-04	!143.	+4.2659E-04	!	
6.		! 52.		! 98.	+1.0008E-04	!144.	+4.3773E-04	!	
7.		! 53.		! 99.	+1.0385E-04	!145.	+4.5213E-04	!	
8.		! 54.		!100.	+1.0513E-04	!146.	+4.6195E-04	!	
9.		! 55.		!101.	+1.0516E-04	!147.	+4.8065E-04	!	
10.		! 56.		!102.	+1.1357E-04	!148.	+4.8908E-04	!	
11.		! 57.		!103.	+1.1434E-04	!149.	+5.0974E-04	!	
12.		! 58.		!104.	+1.2234E-04	!150.	+5.2113E-04	!	
13.		! 59.		!105.	+1.2390E-04	!151.	+5.3945E-04	!	
14.		! 60.		!106.	+1.3015E-04	!152.	+5.6068E-04	!	
15.		! 61.		!107.	+1.3721E-04	!153.	+5.7840E-04	!	
16.		! 62.		!108.	+1.4037E-04	!154.	+6.0085E-04	!	
17.		! 63.	+8.1530E-05	!109.	+1.5523E-04	!155.	+6.2503E-04	!	
18.		! 64.	+1.0001E-04	!110.	+1.6290E-04	!156.	+6.4545E-04	!	
19.		! 65.	+7.0673E-05	!111.	+1.7497E-04	!157.	+6.7926E-04	!	
20.		! 66.	+8.8675E-05	!112.	+1.8813E-04	!158.	+6.9968E-04	!	
21.		! 67.	+7.6739E-05	!113.	+1.9599E-04	!159.	+7.4101E-04	!	
22.		! 68.	+8.0342E-05	!114.	+2.0846E-04	!160.	+7.7076E-04	!	
23.		! 69.	+8.2907E-05	!115.	+2.1256E-04	!161.	+8.0794E-04	!	
24.		! 70.	+7.2381E-05	!116.	+2.1901E-04	!162.	+8.5643E-04	!	
25.		! 71.	+7.6539E-05	!117.	+2.2417E-04	!163.	+8.9726E-04	!	
26.		! 72.	+6.7516E-05	!118.	+2.2722E-04	!164.	+9.6212E-04	!	
27.		! 73.	+7.2217E-05	!119.	+2.3733E-04	!165.	+1.0088E-03	!	
28.		! 74.	+8.7557E-05	!120.	+2.4231E-04	!166.	+1.0830E-03	!	
29.		! 75.	+6.8440E-05	!121.	+2.5147E-04	!167.	+1.1682E-03	!	
30.		! 76.	+7.3210E-05	!122.	+2.5936E-04	!168.	+1.2409E-03	!	
31.		! 77.	+8.7637E-05	!123.	+2.6592E-04	!169.	+1.3725E-03	!	
32.		! 78.	+7.1651E-05	!124.	+2.7609E-04	!170.	+1.4773E-03	!	
33.		! 79.	+7.6512E-05	!125.	+2.8072E-04	!171.	+1.6300E-03	!	
34.		! 80.	+7.2289E-05	!126.	+2.8724E-04	!172.	+1.8276E-03	!	
35.		! 81.	+8.5818E-05	!127.	+2.9668E-04	!173.	+2.0452E-03	!	
36.		! 82.	+8.2215E-05	!128.	+3.0022E-04	!174.	+2.3802E-03	!	
37.		! 83.	+7.1016E-05	!129.	+3.1030E-04	!175.	+2.7659E-03	!	
38.		! 84.	+8.4139E-05	!130.	+3.1803E-04	!176.	+3.3554E-03	!	
39.		! 85.	+8.2219E-05	!131.	+3.2277E-04	!177.	+4.2656E-03	!	
40.		! 86.	+8.8516E-05	!132.	+3.3054E-04	!178.	+5.7030E-03	!	
41.		! 87.	+7.9512E-05	!133.	+3.3620E-04	!179.	+8.8545E-03	!	
42.		! 88.	+8.6435E-05	!134.	+3.4715E-04	!180.	+1.5604E-02	!	
43.		! 89.	+8.6285E-05	!135.	+3.5242E-04	!181.	+3.1471E-02	!	
44.		! 90.	+8.7333E-05	!136.	+3.5999E-04	!182.		!	
45.		! 91.	+8.2956E-05	!137.	+3.7115E-04	!		!	
46.		! 92.	+9.5521E-05	!138.	+3.7402E-04	!		!	

Ox von .10(pH 3.567) bis .90(pH 6.869) : $K = -1.0099E-03 + 2.5796E-04 \cdot \text{pH}$
 K-quer: +4.1709E-04 S: +3.7398E-04 R: .7358

Ox von .31(pH 5.705) bis .71(pH 6.456) : $K = -2.8268E-03 + 5.2497E-04 \cdot \text{pH}$
 K-quer: +3.9187E-04 S: +1.1674E-04 R: .9475

Versuch Nr.: N012/252 Datum: 07.12.1982 Temp: 25.0°
 Oxidation von: 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8-trimethoxy-2-methylcholinoln

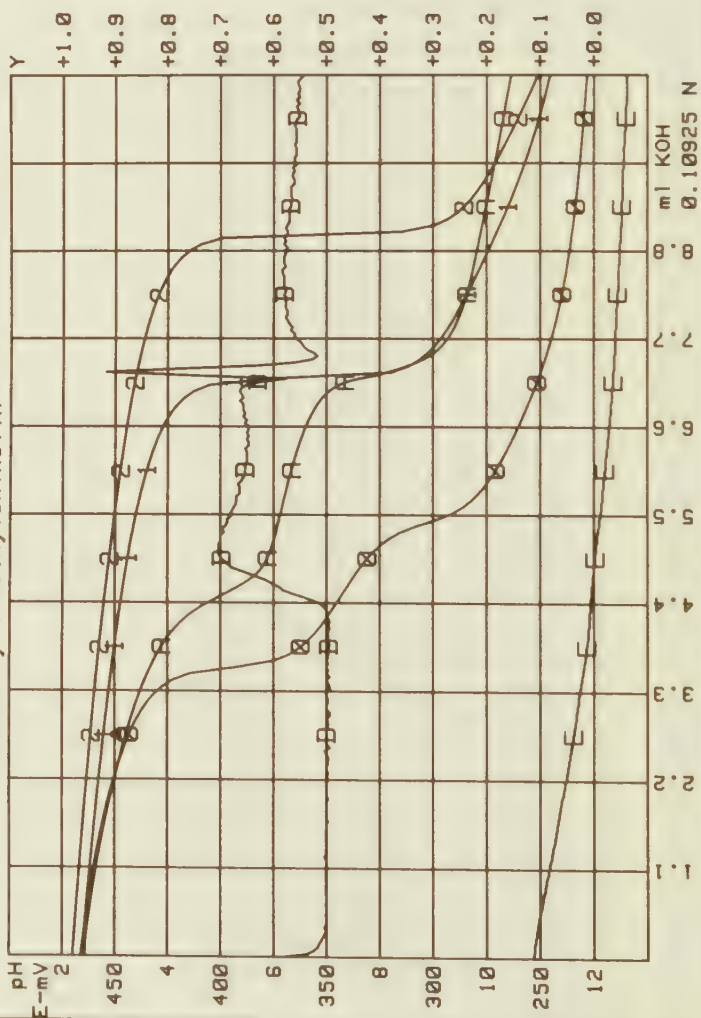


Abb.30

Versuch Nr.: N012/252 Datum: 07.12.1982 Temp: 25.0°
 Oxidation von: 6-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4,5,8 -
 trimethoxy-2-methylchinalin

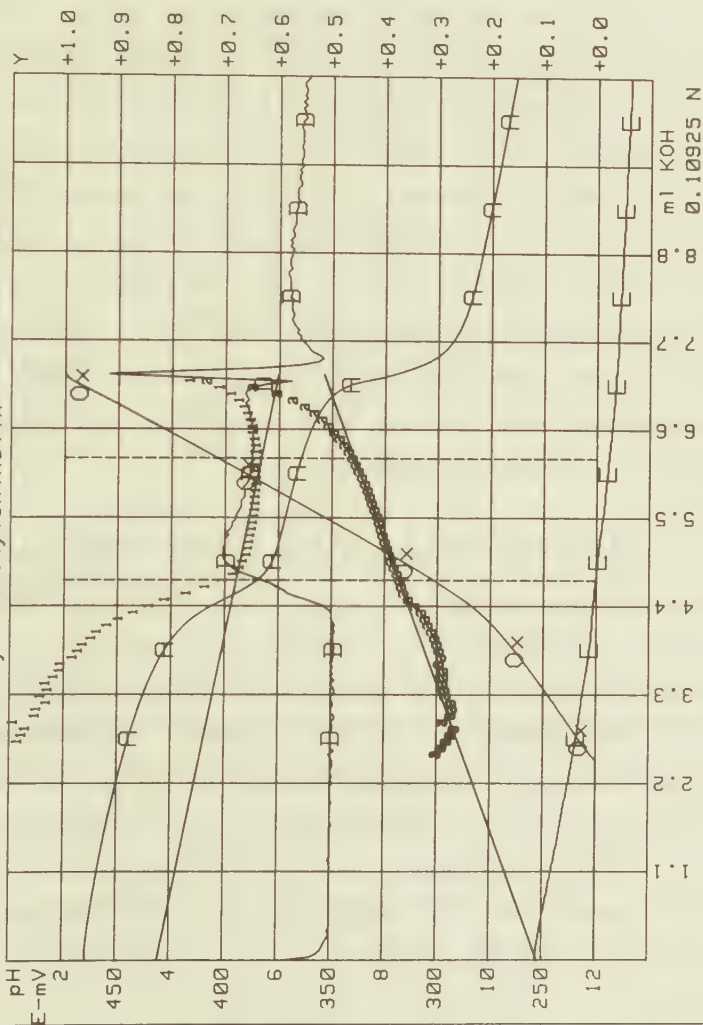


Abb.31

8. Diskussion der Versuchsergebnisse

In Tabelle 6 sind die berechneten Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten von vier verschiedenen 6-Aminochinolinen bei unterschiedlichen Versuchszeiten angegeben. Nach den Angaben in Kapitel 7.2.6.2. sind die Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten weitgehend unabhängig vom pH-Wert, sofern man annimmt, daß nur die freie Base oder die an der aliphatischen Aminogruppe protonierte Base unter den bereits beschriebenen Versuchsbedingungen oxidiert wird. Es ist daher auch nur sinnvoll, diese Werte miteinander zu vergleichen. Die unter dieser Annahme berechneten Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten k sind in Tab.6 unter 1 angegeben.

Die zuverlässigsten Werte für k dürften für die Substanz Ni47 (16) (Formelschema 9) berechnet worden sein, da dieses 6-Aminochinolin unter Versuchsbedingungen untersucht wurde, bei denen alle in Kap. 4.2. aufgezählten Punkte berücksichtigt wurden. Die pK_a -Werte von Ni47 (16) unterscheiden sich bei 2 getrennt durchgeführten Versuchen (Tab.6 t_{ox} 6 und 60 sec) nur auf der dritten Dezimale. Beide Versuche wurden mit einer Einwaage von 0,2 mmol 6-Aminochinolin (in 15,0 ml) und unter Zusatz von KCl (Ionenstärke $I_{KCl} = 0,03$) durchgeführt. Für die Berechnung von k wurden die aus dem gleichen Versuchsansatz ermittelten pK_a -Werte herangezogen.

Die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante für die Substanzen Ni3 (12) B505 (14) und Ni23 (15) konnten nicht mit Hilfe der im gleichen

Versuch ermittelten pK_a -Werte errechnet werden. Die in Tab.6 angegebenen pK_a -Werte sind alle erheblich niedriger, als die von EICHHORN¹⁶⁾ angegebenen Werte. Ursache dafür dürfte die zu geringe Konzentration an 6-Aminochinolin (0,015 mmol in 5 ml) und eine zu geringe Ionenstärke (kein KCl-Zusatz) sein. Die Berechnung von k wurde deswegen mit pK_a -Werten aus früheren Untersuchungen durchgeführt.

Für Ni3 (12) wurden pK_a -Werte eingesetzt, die aus eigenen Versuchen berechnet waren:

	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}
Ni3 (12)	10,200	6,360	-1,000
Ni23 (15)	10,150	4,565	-1,000
B505 (14)	10,055	5,353	0,895

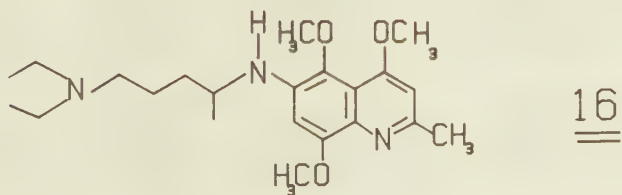
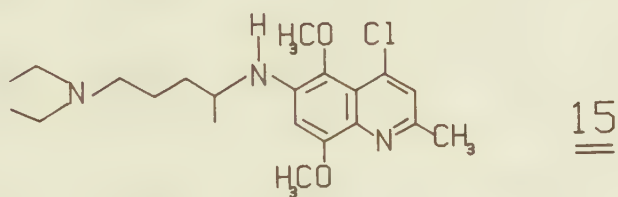
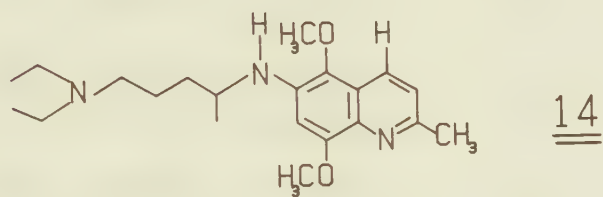
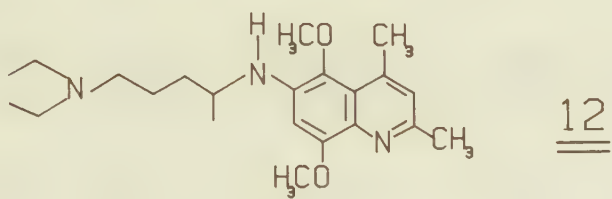
Für Ni23 (15) und B505 (14) wurden pK_a -Werte herangezogen, die von EICHHORN¹⁶⁾ bestimmt waren.

Es wäre zu erwarten, daß die erhaltenen Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten k , unabhängig von der Zudosiergeschwindigkeit der KOH sind. Dies ist jedoch nicht der Fall. Bei Ni47 (16) z.B. unterscheiden sich die Geschwindigkeitskonstanten k etwa um den Faktor 4, wenn man die aus Untersuchungen mit unterschiedlicher Dosiergeschwindigkeit (Dosierintervall 6 und 60 sec) bestimmten Werte vergleicht. Es ist zu vermuten, daß die Unterschiede durch Verfeinerung der rechnerischen Auswertung noch geringer werden.

Die Oxidationsgeschwindigkeitskonstanten für die 6-Aminochinoline Ni3 (12), B505 (14) und Ni23 (15) sind nur als orientierende Werte anzusehen.

Mit Sicherheit kann man aber sagen, daß das in 4-Stellung chlorierte 6-Aminochinolin Ni23 (15) am langsamsten oxidiert wird. Es ist auch gleichzeitig die am wenigsten wirksame Verbindung.

Ob der vermutete Zusammenhang zwischen Oxidationsgeschwindigkeit und therapeutischer Aktivität tatsächlich besteht, wird erst anhand von Untersuchungen einer größeren Anzahl an 6-Aminochinolininen zu belegen sein.



Formelschema 9

Subst.- Vers.NR	pK _a	t _{ox}	BH _n	k	S	R
Ni47 (16)	10,3482	6	0	2,9101E+01	7,4398E+00	,9202
N012/251	6,7990		1	8,5194E-03	1,3189E-03	,9555
	1,0169		2	4,2448E-03	1,4827E-03	,9792
			3	4,2448E-03	1,4827E-03	,9792
Ni47 (16)	10,3397	60	0	-,-----	-,-----	-,-----
N012/252	6,8004		1	6,0617E-03	1,2832E-03	,8980
	0,9288		2	3,9189E-04	1,1674E-04	,9475
			3	3,9187E-04	1,1674E-04	,9475
Ni3 (12)	-1,0000	2	0	9,7718E+01	4,0374E+01	,8400
N012/206	5,7557		1	2,6588E-02	2,9427E-03	,9286
	9,5713		2	1,2078E-02	4,2225E-03	,9817
			3	1,2078E-02	4,2225E-03	,9817
Ni3 (12)	-1,0000	6	0	1,1700E+02	1,4136E+01	,9861
N012/207	5,7230		1	1,5971E-01	3,2073E-01	,6192
	9,4903		2	1,6121E-03	1,3004E-03	,9081
			3	1,6121E-03	1,3004E-03	,9081
Ni3 (12)	-1,0000	20	0	-,-----	-,-----	-,-----
N012/208	5,8208		1	1,0054E-02	1,4710E-03	,9600
	9,6160		2	9,5445E-04	2,6570E-04	,9783
			3	9,5445E-04	2,6570E-04	,9783
Ni3 (12)	-1,0000	60	0	-,-----	-,-----	-,-----
N012/209	5,8067		1	5,6742E-03	1,0695E-03	,7341
	9,6366		2	2,7015E-04	9,8840E-05	,9659
			3	2,7015E-04	9,8840E-05	,9659
B505 (14)	-1,0000	2	0	1,7733E+01	7,0010E+00	,9811
N012/214	5,1271		1	1,7954E-02	5,9371E-03	,9900
	9,5371		2	1,7211E-02	6,1923E-03	,9917
			3	1,7211E-02	6,1923E-03	,9917
B505 (14)	-1,0000	20	0	3,3903E+01	7,0367E+00	,0320
N012/216	5,0787		1	2,2634E-03	4,8305E-04	,9547
	9,4847		2	1,2754E-03	5,1659E-04	,9739
			3	1,2754E-03	5,1659E-04	,9739
B505 (14)	-1,0000	60	0	2,0673E+01	8,9167E-01	,9931
N012/217	5,1209		1	1,2531E-03	7,3525E-05	,3484
	9,5157		2	3,5755E-04	1,3865E-04	,9673
			3	3,5755E-04	1,3865E-04	,9673

Subst.- Vers.-Nr.	pK_a	t_{ox}	BH_n	k	S	R
Ni23 (15)	-1,0000	6	0	1,5272E+00	3,7334E-01	,9858
N012/240	4,2430		1	6,6795E-03	1,7393E-03	,9903
	9,2845		2	6,6706E-03	1,7415E-03	,9904
			3	6,6706E-03	1,7415E-03	,9904
Ni23 (15)	-1,0000	20	0	7,3400E+00	4,2253E+00	,9091
N012/241	4,2548		1	1,6246E-03	6,0319E-04	,9590
	9,4122		2	1,5850E-03	6,1912E-04	,9629
			3	1,5850E-03	6,1912E-04	,9629
Ni23 (15)	-1,0000	60	0	1,0611E+01	2,1734E+00	,0388
N012/242	4,2226		1	9,5093E-04	1,1863E-03	,5618
	9,4344		2	1,3569E-04	1,3238E-04	,8102
			3	1,3665E-04	1,3240E-04	,8105

Tab.6

BH_n

0

: B

1

: B + BH^+

2

: B + BH^+ + BH_2^{2+}

3

: B + BH^+ + BH_2^{2+} + BH_3^{3+}

t_{ox}

: Zudosiergeschwindigkeit der 0,1 N KOH

k

: berechnete Werte für die Oxidationsgeschwindigkeitskonstante

S

: Standardabweichung

R

: Korrelationskoeffizient

9. Zusammenfassung

Eine voll rechnergesteuerte Versuchsanordnung zur Bestimmung der pK_a -Werte mehrwertiger Säuren und Basen, sowie zur Untersuchung der pH-abhängigen Kinetik von Oxidationsreaktionen bei Amino-chinolinen wurde entwickelt.

Für die pK_a -Bestimmung und zur Verfolgung der Oxidationsreaktion von 6-Aminochinolinen wurden potentiometrische Bestimmungsmethoden gewählt.

Die zur Aufnahme und Abspeicherung notwendige Hardware-Kompatibilität der peripheren Geräte mit dem Rechner HP 9845 A wurde durch Interface hergestellt.

Die Untersuchungsmethode wurde auf Reproduzierbarkeit ausgerichtet und die Versuchsbedingungen wurden so weit optimiert, daß eine routinemäßige Nutzung dieses Systems ohne große Einarbeitungszeit erfolgen kann.

10. Abkürzungen und Fachausdrücke

BASIC	Beginners All Purpose Symbolic Instruction Code
BCD	Binary Coded Decimal Representation
bit	binary digit
byte	Gruppe von 8 bits
CRT	Bildschirm (Cathode Ray Tube)
CTL	Control Line
DIN	Deutsche Industrie Norm
FLG	Flag Linie
GPIO	General Purpose Input-Output-Interface
Handshake	Zeitliche Koordination des Datenaustausches
HP	Hewlett Packard
HPIB	Hewlett Packard Interface Bus
INPUT	Signal von einem peripheren Gerät zum Computer
INTERFACE	Bindeglied zwischen Computer und peripheren Geräten
Interrupt	Hardwaresignal
I/O	INPUT/OUTPUT
memory	Speicherplatz eines Computers
NDS	Naphthalindisulfonsäure
OUTPUT	Signal vom Computer zu einem peripheren Gerät
PCTL	Peripheral Control Line
PLOTTER	Rechnergesteuertes Zeichengerät
PRINTER	Drucker
RAM	Random Access Memory
ROM	Read only Memory
TI	Therapeutischer Index <u>Maximal tolerierte Dosis(MTD)</u> <u>Minimal effektive Dosis(MED)</u>
TTL	Transistor-Transistor-Logic

Herrn Dr. J. Hocke am Institut für phamazeutische Chemie der
Universität Marburg danke ich für die Verdrahtungsarbeiten von
Interfacen und peripheren Geräten.

Meister K.-H. Ennulat (Glasinstrumentenmacher) danke ich für die
exakt und schnell ausgeführten Arbeiten.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) A. ALBERT, E.P. SERJEANT,
The Determination of Ionisation Constants
Verlag Methuen & Co; London (1971)
- 2) A.S. ALVING, R.D. POWELL, G.J. BREWER, D. ARNOLD
Drugs, Parasites and Hosts (Eds.L.G. Goodwin und r.h. Nimmo
Smith), Churchill, London (1960)
- 3) J.T. BAKER Chemical Co No, 4673
- 4) H. BARNICKEL
Dissertation, Erlangen (1968)
- 5) R. BRDICKA
Grundlagen der physikalischen Chemie
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1967)
- 6) B.B. BRODIE, S. UDENFRIEND
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. **74** 845 (1950)
- 7) E. CARSTANJEN
Ber. Dtsch. Chem. Ges. **2**, 633 (1869)
- 8) Mc CHESNEY, E.W., W.F. BANKS, D.J. SULLIVAN,
Toxicol. Appl. Pharmacol. **7**, 627 (1965)
- 9) H.R. CHRISTEN
Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie
Verlag Sauerländer Aarau Salle Verlag Frankfurt am Main
(1971)
- 10) G.R. COATNEY, W.C. COOPER, N.B. EDDY, J. GREENBERG
Survey of Antimalarial Agents, Public Health Monograph No 9,
Public Health Serv. Publ. No 193, U.S. Governm. Print. Off.
Washington 1953
- 11) O. DANN, P. NICKEL, W.-R. HÖLZL, K.-G. LISSON, E. FINK,
W. STEUDING
Arneim. Forsch. (II), **9**, 1016-1023 (1982)
- 12) DIN 19266 Normblatt pH (Puffer)
- 13) N.L. DRAKE, Y.T. PRATT
J. Amer. Chem. Soc. **73**, 544 (1951)
- 14) S. EBEL, W. PARZEFALL
Experimentelle Einführung in die Potentiometrie
Verlag Chemie, GmbH, D 6940 Weinheim (1975)

- 15) G. ERHART, H. RUSCHIG
Arzneimittel
Verlag Chemie, Weinheim 1972
- 16) F. EICHHORN
Dissertation, Erlangen (1979)
- 17) E.F. ELSLAGER, M.P. HUTT, C.M. WERBEL
J. Heterocycl.Chem. **6**, 99 (1969)
- 18) E. FINK, W. KRETSCHMAR
Z. Tropenmed. Parasitol. **21**, 167 (1970)
- 19) E. FINK
Privatmitteilung
- 20) Th. FISCHER
Dissertation, Berlin (1982)
- 21) J. GREENBERG, D.J. TAYLOR, E.S. JOSEPHSON.
J. Infect. Dis. **88**, 163 (1951)
- 22) L.P. HAMMET
Physical Organic Chemistry
Mc Graw Hill 1940
Physikalische Organische Chemie Reaktionsgeschwindigkeiten,
Gleichgewichte, Mechanismen
Verlag Chemie Weinheim (1973)
- 23) HEWLETT PACKARD
BASIC Language Interfacing Concepts
HP Nr. 09835-90600
- 24) HEWLETT PACKARD
98033A BCD Interface Installation and Service Manual
HP Nr.98033-90000
- 25) HEWLETT PACKARD
Condensed Description of the Hewlett Packard Interface Bus
HP. Nr. 59401-90030
- 26) HEWLETT PACKARD
HP-IB Improvement Measurements in Engineering and
Manufacturing
HP Nr. 59300-90005
- 27) HEWLETT PACKARD
Interfacing Concepts and the 9825 A
HP Nr. 09825-90060

- 28) HEWLETT PACKARD
BCD Interface HP 82941 A
HP. Nr. 82941-90001
- 29) HEWLETT PACKARD
98032 A 16 Bit Interface
Installation and Service Manual
- 30) W.-R. HÖLZL
Dissertation, Erlangen (1976)
- 31) IEEE
Standard Digital Interface for Programable Instrumentation
IEEE Std. 488-1978 Inst. of Electrical and Electronic Engineers,
Inc., 345 E. 47th Street, New York, N.Y. 10017 USA
- 32) J. JORDAN, G.J. EWING
Inorg. Chem. **1**, 587 (1962)
- 33) E.S. JOSEPHSON, J. GREENBERG, D.J. TAYLOR, H.L. BAMI
J. Pharmacolog. Exp. Ther. **103**, 7 (1951)
- 34) E.S. JOSEPHSON, D.J. TAYLOR, J. GREENBERG, A.P. Roy,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **76**, 700 (1951)
- 35) G. KORTÜM
Lehrbuch der Elektrochemie
Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1972)
- 36) R. KUSCHMIERS , G. GEISELER
Ausgewählte physikalische Methoden der organischen
Chemie II,
Akademie Verlag, Berlin (1963)
- 37) K.-G. LISSON
Dissertation, Erlangen (1975)
- 38) METROHM
Gebrauchsanweisung für Titroprocessor E 636
- 39) METROHM
Datenblätter für E 605
- 40) METROHM
Datenblätter für E 332
- 41) METROHM
Bedienungsanleitung für den Multi-Dosimat 655

- 42) METROHM Monographien Februar 1977
S. EBEL, A. BINDER, H. MOHR
- 43) Metrohm Monographien Dezember 1979
Th. GASSNER, J.V. GEIL, G. WEICHBRODT
- 44) METROHM Information 2/78
- 45) U. MÜNCH
Dissertation, Erlangen (1972)
- 46) P. NICKEL
Pharm Heute, Band 2 November 1977
- 47) P. NICKEL
Habilitationsschrift, Erlangen (1969)
- 48) P. NICKEL
Privatmitteilung
- 49) H. PAULUS
Dissertation, Erlangen (1972)
- 50) PETERS
Chemotherapie and Drug Resistance in Malaria
Academic Press London (1970)
- 51) Y.T. PRATT, N.L. DRAKE,
J.Amer. chem. Soc. **77**, 37 (1955)
- 52) RICHTER Metrohm
Privatmitteilung
- 53) ROBINSON and STOKES
Elektrolyte Solutions 2nd Ed. London: Butterworth (1959)
- 54) L. SACHS
Angewandte Statistik 5. Auflage (1978)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 55) R. SCHLERF
Dissertation, Berlin (1982)
- 56) F. SCHÖNHÖFER
Hoppe-Seyler's Physiol. Chem. **247**, 1 (1942)
- 57) F. SCHÖNHÖFER, W. SCHULEMANN
Dtsch. Bundespat 1.186.861 vom 7.10.1965
- 58) W. SCHUNACK, K. MAYER, M. HAAK,
Arzneistoffe
Friedr. Vieweg & Sohn Braunschweig, Wiesbaden (1981)

- 59) L.H. SCHMIDT
Annual Progress Report (Project 2284-XXVIII), (1976)
Kettering-Meyer Laboratory, Southern Research Institute,
Birmingham, Alabama 35205
- 60) H.-R. SEIDEL
Dissertation, Erlangen (1973)
- 61) C.C. SMITH
J. Pharmacol. Exp. Ther. **116**, 67 (1956)
- 62) W. STEUDING
Dissertation, Erlangen (1976)
- 63) A.R. TARLOV, G.J. BREWER, P.E. CARSON, A.S. ALVING
Arch. Intern. Med. **109**, 209 (1962)
- 64) P.E. THOMPSON, L.M. WERBEL
Antimalarial Agents, Chemistry and Pharmacology. Medicinal
Chemistry, Vol. 12, (Ed.G.De Stevens) Academic Press New
York and London (1972)
- 65) Parasitology of Malaria
Report of a WHO Scientific Group,
Technical Report Series No 433 (1969)
- 66) WHO Report TDR/IMMAL/SWG(5)/82.3
Development of Malaria Vaccines, Genf (1982)
- 67) WHO Report TDR/CHEMAL-SWG(4)(QHS) 81.3.
The Development of Qinghaosu and its Derivatives as
antimalarial Drugs.
- 68) J. WILEY & SONS
The Chemistry of Functional Groups
London, New York, Sydney, Toronto (1975)
- 69) A. WOLFF
Dissertation, Erlangen (1973)
- 70) E.M. WOLFF
Burger's Medicinal Chemistry
4th Ed. Department of Pharmaceutical Chemistry (1979)
- 71) Th. ZINCKE, Th. COOKSEY
Justus Liebig's Ann. Chem. **255**, 356 (1889)

Lebenslauf

Personalien:

Name	Schlerf, <u>Gabriele</u> Mathilde geb. Berghofer
Geburtsdatum	16.11.1951
Geburtsort	Forchheim
Eltern	Berghofer Siegfried, verst. 08.08.1971 Berghofer Luise, geb. Werner
Konfession	Beruf des Vaters: Polizeibeamter röm. kath.
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet seit 10.03.1978 Ehemann Schlerf Roland Beruf Apotheker

Schulbildung:

01.09.1958-31.08.1962	Volksschule in Forchheim
01.09.1962-31.07.1971	Gymnasium in Forchheim
	Abitur Juli 1971

Beruflicher Werdegang:

01.07.1971-31.07.1973	Pharmazeutisches Praktikum in der Bahnhof-Apotheke in Forchheim
06.07.1971	Pharmazeutisches Vorexamen in Bayreuth, Note 1
01.11.1973-19.10.1977	Pharmaziestudium in Würzburg und Approbation als Apotheker
01.04.1978	Beginn der Dissertation in Berlin
01.10.1978	Einstellung als wissenschaftlicher Assis- tent am pharmazeutischen Institut der Freien Universität in Berlin.

